

# STÖRUNGEN DES ARBEITSGEDÄCHTNISSES ALS EXEKUTIVE FUNKTION BEI PATIENTEN MIT EINER OBSTRUKTIVEN SCHLAFAPNOE AM BEISPIEL VON N-BACK-AUFGABEN

**DOROTHEE HENNIG**



## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2009

© 2009 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

**Störungen des Arbeitsgedächtnisses als exekutive Funktion  
bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe am Beispiel  
von N-back-Aufgaben**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen.

vorgelegt von **Dorothee Hennig**

aus Bautzen

Gießen 2008

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychiatrie  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Leiter: Prof. Dr. med. Bernd Gallhofer

Gutachter: Prof. Dr. B. Gallhofer

Gutachter: Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Disputation: 18.12.2008

Aus den Überlegungen zu dieser Dissertation ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen:

**Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnea**

**S. Lis, S. Krieger, D. Hennig, C. Röder, P. Kirsch, W. Seeger, B. Gallhofer und R. Schulz**

J. Sleep Res. 2008, May 15

## **Zusammenfassung**

In den letzten Jahren wird zunehmend die Bedeutung exekutiver Funktionseinschränkungen bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe diskutiert und mit Dysfunktionen im Bereich des präfrontalen Kortex in Beziehung gesetzt. Bei der Untersuchung exekutiver Funktionen werden häufig Testverfahren verwendet, die zusätzlich eine Reihe anderer, basaler kognitiver Funktionen beanspruchen und keine getrennte Beurteilung der einzelnen, an der Aufgabenlösung beteiligten Subfunktionen erlauben. Wenn bereits basale kognitive Teilprozesse Funktionseinschränkungen aufweisen, könnten jedoch dadurch Defizite im Bereich exekutiver Funktionen vorgetäuscht oder beeinflusst werden. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob OSAS Patienten Defizite in exekutiven Funktionen aufweisen und ob diese durch Defizite in basalen kognitiven Subfunktionen oder durch den Grad der Tagesmüdigkeit beeinflusst werden. Es wurden 20 OSAS Patienten und 10 nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand vergleichbare gesunde Personen untersucht. Hierbei wurden Arbeitsgedächtnisleistungen als Teilbereich exekutiver Funktionen durch die Verwendung von N-back-Aufgaben (1-back, 2-back) gemessen, die in ein Reaktionszeitzerlegungs-Paradigma nach dem traditionellen Ansatz von Donders (1868) integriert und an vier verschiedenen Tageszeitpunkten bearbeitet wurden, jeweils begleitet von Messungen der objektiven und subjektiven Tagesmüdigkeit. Die Patienten bearbeiteten alle Aufgaben langsamer als die Kontrollpersonen, ohne dass die Einführung exekutiver Leistungen zu einem überproportionalen Anstieg der Verarbeitungszeit führte, so dass eine Verlangsamung eines oder mehrerer basaler kognitiver Prozesse angenommen werden kann. Bei Betrachtung der Fehlerrate in beiden Gruppen zeigten die Patienten am Vormittag eine höhere Fehlerrate als die Kontrollpersonen bei der Bearbeitung der 1-back-Aufgaben, während am Nachmittag erst in der 2-back-Aufgabe ein Absinken der Akkuratheit in der Patientengruppe beobachtet werden konnte. Während die Defizite in den 1-back-Aufgaben am Vormittag ebenso wie die Verlangsamung der Reaktionszeit in allen Aufgaben hoch mit dem Grad der Tagesmüdigkeit korrelierten, waren die Defizite am Nachmittag in den 2-back-Aufgaben weder durch den Grad der Tagesmüdigkeit noch durch Defizite in basalen kognitiven Teilprozessen erklärbar. Dieses Ergebnis deutet auf Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisleistung hin, die abhängig von der Höhe der Arbeitsgedächtnisbelastung und zirkadianen Leistungsschwankungen sind.

## **Abstract**

In the past few years, the importance of executive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome was recognized and linked with dysfunction in the region of the prefrontal cortex. However, the study of executive functions uses test procedures that also involve other, basal cognitive functions, thus hindering a recognition of the individual subfunctions involved in solving the tests. If basal cognitive subfunctions already show impairments, deficits in executive functions can be affected. In this study, I investigate whether OSAS patients show deficits in executive functions and whether these are influenced by deficits in basal cognitive subfunctions or by the degree of daytime sleepiness. Twenty OSAS patients were studied and compared to ten healthy persons with similar age, gender, and education. Working memory functions were tested as examples for executive functions, using N-back (1-back, 2-back) tasks. These were integrated in a reaction time decomposition approach (Donders 1868) and executed at four different times of the day, accompanied by measurements of the objective and subjective daytime sleepiness. The patients needed more time for the tasks than the control persons, but the introduction of working memory processes did not lead to an excessive increase of processing time. Thus, a slowing of one more elementary cognitive processes can be assumed. The patients showed a lower accuracy than the control group while solving 1-back tasks in the morning. In the afternoon, the patient group showed an increase in error rate compared to the control group when the 2-back tasks were introduced. The deficits in 1-back tasks in the morning and the slowing in reaction time for all tasks was highly correlated with the degree of daytime sleepiness, whereas the deficits in the 2-back tasks in the afternoon cannot be explained neither with the degree of daytime sleepiness nor with impairments in basal cognitive subprocesses. This result suggests impairments of the working memory which depends on the demand of working memory processes and circadian cognitive performance.





## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Stand der Forschung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b><i>Das obstruktive Schlafapnoe – Syndrom: Historischer Überblick...</i></b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b><i>Definition und Klassifikation der obstruktiven Schlafapnoe.....</i></b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b><i>Epidemiologie der obstruktiven Schlafapnoe.....</i></b>	<b>5</b>
<b>2.4</b>	<b><i>Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe.....</i></b>	<b>5</b>
<b>2.5</b>	<b><i>Symptomatik und Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe.....</i></b>	<b>7</b>
2.5.1	Atemregulationsstörung mit Sauerstoffunterversorgung.....	8
2.5.2	Schlafstörungen.....	9
2.5.3	Erhöhte Tagesmüdigkeit.....	10
2.5.3.1	Objektive Tagesmüdigkeit.....	11
2.5.3.2	Subjektive Tagesmüdigkeit.....	12
2.5.4	Psychische Symptome.....	13
2.5.5	Somatische Symptome.....	13
2.5.6	Kognitive Leistungsdefizite.....	14
<b>2.6</b>	<b><i>Behandlungsmöglichkeiten des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms.....</i></b>	<b>15</b>
<b>2.7</b>	<b><i>Kognitive Leistungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe</i></b>	<b>17</b>
2.7.1	Betroffene kognitive Leistungen.....	17
2.7.1.1	Störungen im Bereich Exekutiver Funktionen bei OSAH Patienten....	19
2.7.2	Erklärungsansätze für die Heterogenität der Studienergebnisse.....	20
2.7.2.1	Charakteristika der Patientenstichproben.....	20
2.7.2.2	Verwendung unterschiedlicher Testverfahren zur Messung der gleichen kognitiven Funktion.....	21
2.7.2.3	Differenzierung gestörter und unbeeinträchtigter Prozesse.....	22
<b>2.8</b>	<b><i>Ansätze zur Untersuchung gestörter und ungestörter Teilprozesse</i></b>	<b>24</b>
2.8.1	Subtraktionsmethode nach Donders.....	24
2.8.2	Integration von Untersuchungsverfahren zur Messung exekutiver Funktionen.....	28
2.8.2.1	Definition des Arbeitsgedächtnisses als exekutive Funktion.....	28
2.8.2.2	Untersuchungsmethoden des Arbeitsgedächtnisses.....	29
2.8.2.2.1	N-back-Aufgaben zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses.....	30

<b>2.9</b>	<b><i>Mögliche Ursachen für das Auftreten kognitiver Störungen bei obstruktiver Schlafapnoe.....</i></b>	<b>31</b>
2.9.1	Erhöhte Tagesmüdigkeit als Ursache kognitiver Defizite bei OSAS	31
2.9.1.1	Experimenteller Schlafentzug und kognitive Leistungen bei gesunden Personen.....	32
2.9.1.2	Experimentelle Schlafragmentation und kognitive Leistungen bei gesunden Personen.....	33
2.9.1.3	Schlafragmentation und kognitive Leistungen bei OSAS Patienten..	33
2.9.2	Nächtliche Hypoxämie als Ursache kognitiver Defizite bei OSAS Patienten.....	34
2.9.2.1	Nächtliche Hypoxämie und kognitiven Leistungen bei OSAS Patienten	35
<b>3.</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>36</b>
<b>4.</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b><i>Stichprobe.....</i></b>	<b>41</b>
4.1.1	Das Patientenkollektiv.....	41
4.1.2	Das Kollektiv der Kontrollprobanden.....	42
<b>4.2</b>	<b><i>Allgemeiner Untersuchungsablauf.....</i></b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b><i>Erfassung der kognitiven Leistungen.....</i></b>	<b>42</b>
4.3.1	Kognitive Aufgaben.....	43
4.3.1.1	Allgemeines Untersuchungssetting.....	43
4.3.1.2	Aufgabentypen.....	44
4.3.1.2.1	Einfachreaktionsaufgabe (SRT).....	44
4.3.1.2.2	Stimulusdiskriminationsaufgabe (SDT).....	44
4.3.1.2.3	Wahlreaktionsaufgabe (CRT).....	45
4.3.1.2.4	Vigilanzaufgabe (CRT-vig).....	45
4.3.1.2.5	1-Back-Aufgabe.....	45
4.3.1.2.6	2-Back-Aufgabe.....	46
4.3.2	Messzeitpunkt.....	47
4.3.3	Stimulusmodalität.....	48
4.3.4	Abhängige Variablen.....	48
4.3.4.1	Versuchsplan.....	49
<b>4.4</b>	<b><i>Erfassung der Tagesmüdigkeit.....</i></b>	<b>49</b>
4.4.1	Objektive Tagesmüdigkeit.....	50
4.4.1.1	Durchführung des MSLT.....	50
4.4.1.2	Abhängige Variablen.....	50

4.4.1.2.1	Versuchsplan.....	51
4.4.2	Erfassung der subjektiven Tagesmüdigkeit.....	52
4.4.2.1	Abhängige Variablen.....	52
4.4.2.1.1	Versuchsplan.....	52
<b>4.5</b>	<b><i>Zusatzvariablen.....</i></b>	<b>54</b>
4.5.1	Erfassung von Angst.....	54
4.5.2	Erfassung von depressiven Symptomen.....	54
4.5.3	Erfassung von Lebensqualität.....	55
<b>4.6</b>	<b><i>Auswertung und statistische Analyse.....</i></b>	<b>55</b>
4.6.1	Kognitive Leistungen.....	55
4.6.2	Objektive Tagesmüdigkeit.....	56
4.6.3	Subjektive Tagesmüdigkeit.....	56
<b>4.7</b>	<b><i>Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen, Tagesmüdigkeit, Parametern der obstruktiven Schlafapnoe....</i></b>	<b>57</b>
<b>5.</b>	<b><i>Ergebnisse.....</i></b>	<b>58</b>
<b>5.1</b>	<b><i>Tagesmüdigkeit während des Tagesverlaufes.....</i></b>	<b>58</b>
5.1.1	Subjektive Tagesmüdigkeit.....	58
5.1.2	Objektive Tagesmüdigkeit.....	59
<b>5.2</b>	<b><i>Kognitive Leistungen.....</i></b>	<b>61</b>
5.2.1	Akkuratheit der Bearbeitung.....	61
5.2.2	Zeitbedarf für die Aufgabenlösung.....	63
<b>5.3</b>	<b><i>Subjektive Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt der Kognitionsuntersuchung.....</i></b>	<b>66</b>
<b>5.4</b>	<b><i>Objektive Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt der Kognitionsuntersuchung.....</i></b>	<b>70</b>
<b>5.5.</b>	<b><i>Kognitive Funktionen und Tagesmüdigkeit.....</i></b>	<b>71</b>
5.5.1	Reaktionszeit.....	71
5.5.2	Akkuratheit.....	74
<b>5.6</b>	<b><i>Zusammenhang zwischen Reaktionszeit, Akkuratheit der Aufgabenlösung und apnoespezifischen Parametern.....</i></b>	<b>75</b>
<b>5.7</b>	<b><i>Auswertung der verschiedenen Fragebogen zu Depressivität, Angst, Lebensqualität und Schlafqualität.....</i></b>	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b><i>Diskussion.....</i></b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b><i>Zusammenfassung und Ausblick.....</i></b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis.....</i></b>	<b>87</b>

<b>9.</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>100</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>101</b>

## 1. Einleitung

Der Schlaf ist ein sehr wichtiger Bestandteil unseres Lebens. Im heutigen Alltag werden hohe Anforderungen an den Einzelnen gestellt, die ein großes Maß an Konzentrationsfähigkeit und körperlichem Einsatz erfordern. Ein gesunder, ungestörter Schlaf ist dabei eine der Grundvoraussetzungen, um die Leistungsfähigkeit des menschlichen Körpers zu erhalten. Während der Schlafphasen finden verschiedene physische und psychische Verarbeitungs- und Regenerationsprozesse statt.

Bis heute ist es jedoch noch nicht gelungen, die genaue Funktion des Schlafes für den Menschen zu ergründen. Auch auf die Frage nach dem Sinn des Traumschlafes konnte noch keine wissenschaftlich befriedigende Antwort gefunden werden. In einem Punkt sind sich die Schlafforscher allerdings einig: Schlaf stellt ein essenzielles Bedürfnis des Menschen dar. Durch intensive Forschung und effiziente diagnostische Verfahren ist es heute medizinisch immer besser möglich, den menschlichen Schlaf zu überwachen und Schlafstörungen zu erkennen.

Eine Erkrankung, die in Schlaflaboren häufig diagnostiziert wird, ist das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Bei dieser Erkrankung, die durch nächtliche Atemregulationsstörungen charakterisiert ist, kommt es während der Schlafphasen wiederholt zum zeitweiligen Sistieren des Atemflusses, was mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung verbunden ist. Durch eine zentralnervöse Aktivierung, die zu einem Arousal, einem kurzzeitigen Erwachen des Patienten führt, wird die Atempause schließlich terminiert. Aufgrund der auftretenden Arousals wird der Nachtschlaf des Patienten immer wieder gestört, so dass er sich morgens nicht ausgeruht und müde fühlt. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom mit seinen charakteristischen Symptomen erzeugt einen hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten und kann zu lebenslimitierenden Begleiterkrankungen führen, so dass eine schnelle und wirkungsvolle Therapie dringend notwendig ist.

Im Gegensatz zu physischen Folgeerkrankungen wie Hypertonie oder Herzrhythmusstörungen, die im Bezug auf ihre Häufigkeit und Behandlungsmöglichkeiten in diversen Studien eingehend untersucht worden sind, stand die Erforschung der psychischen Folgen der Erkrankung eher im Hintergrund. Aber gerade diese psychischen Begleiterscheinungen wie beispielsweise

---

unspezifische Wesensveränderungen, Angstzustände, Einschränkungen der kognitiven Funktionen und depressive Gefühlszustände stellen für die betroffenen Patienten oft ein großes Problem dar. Sie führen zu Konflikten mit Familie und Bekanntenkreis sowie zu Schwierigkeiten im Berufsalltag und im Freizeitbereich. Oft können sich die Betroffenen die Veränderungen selbst nicht erklären und fühlen sich hilflos.

In dieser Arbeit möchte ich mich vor allem mit den kognitiven Leistungseinschränkungen bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe beschäftigen. Hierbei soll besonders die Frage erörtert werden, ob die Beeinträchtigungen alle Bereiche kognitiver Funktionen betreffen oder sich auf spezifische Leistungen eingrenzen lassen.

Als Ursache kognitiver Defizite bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe werden die erhöhte Tagesmüdigkeit als Folge der Schlaffragmentierung und die wiederholten Hypoxämien aufgrund der rezidivierenden Atempausen diskutiert. In der vorliegenden Arbeit interessiert auch, ob sich kognitive Leistungseinbußen in Zusammenhang zu einer erhöhten Tagesmüdigkeit und/oder der Stärke der Hypoxämie setzen lassen.

## **2 Stand der Forschung**

### **2.1 Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom: Historischer Überblick**

Die Symptome, die sich bei einem Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom darstellen, waren schon in der Antike bekannt. Der Historiker Athenaeus berichtete bereits 360 v. Chr. von Dionysius, dem Tyrannen von Herakleia, einem sehr fettleibigen Mann, der tagsüber immer wieder in einen tiefen Schlaf verfiel und nur geweckt werden konnte, indem man ihn mit langen dünnen Nadeln stach (Kryger, 1983).

Burwell beschrieb 1956 eine Erkrankung mit den Symptomen Adipositas per magna, Hypersomnolenz und alveoläre Hypoventilation mit Cor pulmonale und bezeichnete diese als Pickwick-Syndrom, eine besonders schwerwiegende Variante des Schlafapnoe-Syndroms. Burwell bezog sich dabei auf den 1836 von Charles Dickens

in "Posthumous Papers of the Pickwick Club" beschriebenen Kutscher "Fat Joe", der immer wieder auf seinem Kutschbock einschlief (Burwell et al., 1956).

Etwa zehn Jahre später konnten Gastaut und seine Mitarbeiter mit Hilfe der Polysomnographie nächtliche obstruktive Atempausen bei adipösen Patienten beschreiben und einen Zusammenhang zum Symptomkomplex des von Burwell beschriebenen Pickwick-Syndroms herstellen (Gastaut et al., 1965).

In den folgenden Jahren wurden durch intensive Forschungen immer mehr Erkenntnisse über Symptome, Pathophysiologie sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten des heute unter Schlafapnoe bekannten Krankheitsbildes gewonnen. Eine herausragende Rolle spielten dabei die Arbeiten von Guilleminault und seinen Mitarbeitern, die auch 1976 erstmals den Begriff "Schlafapnoesyndrome" prägten, welcher für Krankheitsbilder mit mannigfaltigen Symptomen steht, deren Ursache nächtliche Atemregulationsstörungen sind (Guilleminault et al., 1976, 1978, 1980, 1990).

Man versuchte auch aufgrund der jetzt vorhandenen Kenntnisse über das Schlafapnoe-Syndrom, Informationen über die Epidemiologie der Erkrankung zu gewinnen. Peter führte dazu 1987 erstmals eine Feldstudie mittels ambulant eingesetzter portabler Rekordersysteme durch (Peter, 1987).

Ein großer Fortschritt auf dem Gebiet der Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms wurde durch die Einführung von nCPAP-Geräten (nasal Continuous Positive Airway Pressure) errungen, da mit diesem therapeutischen Konzept ein nicht invasives Verfahren zur Verfügung stand, das bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer deutlichen Abnahme der nächtlichen Atemregulationsstörungen führte (Sullivan, 1981).

## **2.2 Definition und Klassifikation der obstruktiven Schlafapnoe**

Die Schlafapnoe gehört zu den schlafbezogenen Atemstörungen. Als obstruktive Apnoe wird ein Atemstillstand aufgrund einer mechanischen Einengung der Atemwege im Pharynxbereich von mindestens zehn Sekunden Dauer definiert. Von den Apnoen lassen sich Hypopnoen abgrenzen, bei welchen es zu einer Verminderung des Atemflusses um mindestens 50 % ebenfalls über eine Dauer von mindestens zehn Sekunden während des Schlafes kommt (Guilleminault und Rosekind, 1981, Guilleminault et al., 1976, 1993).



Als Häufigkeitsmaß für den pathologischen Krankheitswert der Apnoen wird international der von Guilleminault 1978 definierte Apnoeindex (A-I) bzw. der Apnoe/Hypopnoeindex (AH-I) herangezogen, der die Anzahl der Apnoen bzw. die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf angibt (Guilleminault, 1978). Nach den derzeit üblichen Kriterien von Lavie (1983) wird ein Apnoeindex  $> 10$ , das heißt also mehr als zehn Apnoen pro Stunde als sicher pathologisch bewertet. Weniger als fünf Apnoen pro Stunde gelten als klinisch unbedenklich (Lavie, 1983). Zur Einteilung des Schweregrades einer obstruktiven Schlafapnoe werden verschiedene Parameter der nächtlichen Atmung herangezogen. Beispielhaft sei in Tabelle 2.2 eine Einteilung des Schweregrades nach Rühle (1987) dargestellt.

**Tabelle 2.2:** Einteilung des Schweregrades der obstruktiven Schlafapnoe nach Rühle (1987)

	<b>Einheit</b>	<b>leicht</b>	<b>mittel</b>	<b>schwer</b>
<b>AH-Index</b>	Anzahl/Stunde	$< 10$	10-35	$> 35$
<b>AH-Zeit</b>	Minute/Stunde	$< 5$	5-15	$> 15$
<b>Mittlere AH-Zeit</b>	Sekunde	10-20	21-30	$> 30$
<b>Längste AH-Zeit</b>	Sekunde	$= 30$	31-59	$= 60$
<b>Mittlere <math>SaO_2</math>/AH</b>	Prozent	$= 90$	85-89	$< 85$
<b>Tiefste <math>SaO_2</math></b>	Prozent	$> 85$	75-85	$< 75$

AH: Apnoe beziehungsweise Hypopnoe,  $SaO_2$ : Sauerstoffsättigung im Blut

Zur Klassifikation des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms stehen unterschiedliche diagnostische Systeme zur Verfügung. Die in der Literatur am häufigsten verwendete Einteilung ist die International Classification of Sleep Disorders (ICSD), die von der ASDA (American Sleep Disorders Association, 1990) entwickelt, und 2005 von der American Academy of Sleep Medicine zu einer International Classification of Sleep Disorders 2 (ICSD-2) weiterentwickelt wurde. Die ICSD-2 unterteilt Schlafstörungen in 8 diagnostische Hauptkategorien: Insomnien; Schlafbezogene Atemstörungen; Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs; Zirkadiane Rhythmus-Schlafstörungen;

---

Parasomnien; Schlafbezogene Bewegungsstörungen; Isolierte Symptome, Normvarianten und ungelöste Fragen und Andere Schlafstörungen.

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom findet seine Einordnung unter den Schlafbezogenen Atemstörungen und wird von dem zentralen Schlafapnoe-Syndrom und schlafbezogenen Hypoventilations- bzw Hypoxämiesyndromen abgegrenzt.

## **2.3 Epidemiologie der obstruktiven Schlafapnoe**

Um Aussagen über die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe machen zu können, wird der A-I beziehungsweise der AH-I herangezogen. Je nach Vorgehensweise und Methodik wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Studienergebnisse zur Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe vorgelegt.

Nach Ergebnissen einer polysomnographischen Untersuchung von Young et al. (1993) in den USA leiden ca. 4 % der Männer und 2 % der Frauen zwischen 30 und 60 Jahren an einer obstruktiven Schlafapnoe. Als Grenzwert für die Pathologie des Krankheitsbildes wurde ein  $AHI > 5$  in Verbindung mit einer subjektiv angegebenen Tagesmüdigkeit festgesetzt.

Eine höhere Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe in dieser Altersgruppe fand man bei besonderen Personengruppen, zum Beispiel bei Berufskraftfahrern (Stoohs et al., 1995).

Bei Patientengruppen mit einem höheren Altersdurchschnitt steigt die Prävalenz für die obstruktive Schlafapnoe stark an. So wurde zum Beispiel in einer Studie von Strohl und Redline (1996) für eine Patientengruppe im Alter von über 60 Jahren eine Prävalenz für die obstruktive Schlafapnoe von 20 bis 60 % festgestellt. Bei den meisten Patienten dieser Studie handelte es sich aber um klinisch gesunde Personen, sodass das Ergebnis der Studie kritisch betrachtet werden sollte. Auch in anderen Studien wurde jedoch ein Ansteigen der Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe mit zunehmendem Lebensalter beobachtet.

## **2.4 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe**

Beim Übergang vom Wachzustand zum Schlaf kommt es zu einer Abnahme des Muskeltonus, was in der Einschlafphase und im REM-Schlaf besonders stark ausgeprägt ist. Auch die Grenzwerte für Sauerstoffgehalt ( $O_2$ ) und

Kohlendioxidkonzentration ( $\text{CO}_2$ ) im Blut, die bei Hypoxie (Abfall der Sauerstoffkonzentration im Blut) oder Hyperkapnie (Anstieg des Kohlendioxidgehalts im Blut) eine zentral gesteuerte Atemantwort auslösen, steigen während des Schlafs an (DGSM, Schulz-Kompendium Schlafmedizin, VI-2,1). Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe kommt es während des Schlafens wiederholt zu einer Tonusabnahme der Muskulatur des Pharynx im Bereich des weichen Gaumens oder des Zungengrundes mit dadurch bedingter erhöhter Kollapsneigung des Halsmuskelschlauches. Diesem Kollaps liegt ein schlafinduzierter Tonusverlust der Pharynxmuskulatur, insbesondere des Musculus genioglossus, zugrunde, der bei Schlafapnoikern stärker ausgeprägt ist als bei gesunden Personen. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird dadurch eine Einengung der oberen Atemwege bedingt, was zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes führt. Bei einem vollständigen Kollaps der Pharynxmuskulatur kommt es zu einem kompletten Verschluss der oberen Atemwege, was ein Sistieren des oronasalen Flusses auslöst. Die Muskulatur des Diaphragmas ist von dieser Tonusverminderung nicht betroffen und zeigt weiter respiratorische Aktivität, was zu frustranen Atemversuchen des Patienten führt mit erheblichen Druckschwankungen im Thoraxbereich. Diese intrathorakalen Druckschwankungen lassen sich mittels einer Ösophagusdrucksonde darstellen (Grote und Schneider, 1996). Durch die fehlende Alveolarbelüftung während einer Apnoephase fällt die Sauerstoffsättigung des Patienten ab und der  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Blutes steigt an. Auch bei Hypopnoen kann meist ein Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtet werden. Durch die Veränderung der Blutgase (Hypoxämie, Hyperkapnie) wird eine zentralnervöse Aktivierung ausgelöst, die zu einem Arousal, d.h. zu einer kurzen Weckreaktion des Patienten führt. Meist handelt es sich um ein Kurzzeitarousal, welches nach den aktuellen Kriterien der ASDA (American Sleep Disorders Association) mindestens drei und höchstens 30 Sekunden andauert. Häufig wird das Arousal von den betroffenen Patienten nicht bewusst wahrgenommen. Durch diese Arousals kommt es zu einer Zunahme des allgemeinen Muskeltonus, was auch zu einer Tonisierung der Pharynxmuskulatur führt. Klinisch wird das Ende einer obstruktiven Apnoe in der Regel von ausgeprägten Schnarchgeräuschen, gefolgt von einer Phase der kompensatorischen Hyperventilation, begleitet. Obwohl die Patienten die Arousals nicht bewusst wahrnehmen, wird die normale Schlafarchitektur stark gestört, da die einzelnen Schlafphasen immer wieder unterbrochen werden. Der Anteil des Tiefschlafs am

Gesamtschlaf nimmt deutlich ab, da dieses Schlafstadium aufgrund der häufigen kurzen Weckreaktionen kaum noch erreicht wird (Dreßling und Riemann, 1994, Konietzko et al., 1998).

In der polysomnographischen Schlafdiagnostik lassen sich von den obstruktiven Apnoen zentrale und gemischte Apnoen abgrenzen. Im Gegensatz zu obstruktiven Apnoeepisoden werden zentrale Apnoen durch eine unzureichende oder fehlende Innervation der an der Atmung beteiligten Muskelgruppen durch das Atemzentrum - z.B. in Folge von organischen Läsionen des ZNS, insbesondere im Bereich des Hirnstamms, ausgelöst (Dreßling und Riemann, 1994, Konietzko et al., 1998).

Betroffen sind sowohl die Muskelgruppen des Pharynx wie auch das Zwerchfell und die an der Atmung beteiligten Muskeln des Thorax. Dies führt zu einem charakteristischen Bild während der Polysomnographie mit einem gleichzeitigen Sistieren des oro-nasalen Flows, der thorakalen sowie der abdominalen Atemexkursionen bei gleichzeitigem Abfall der Sauerstoffsättigung. Gemischte Apnoen bestehen aus einer zentralen und einer obstruktiven Komponente.

Auch bei gesunden Personen findet man vor allem in der Einschlafphase und während des REM-Schlafes eine Modulation der Atmung, die zu einzelnen Apnoen führen kann, welche in der Regel jedoch spontan sistieren ohne Arousal des Patienten. Diese einzelnen Apnoen sind in erster Linie als physiologisch zu bewerten und haben primär noch keinen Krankheitswert. Erst durch die Häufung dieser Atempausen spricht man von einer Schlafapnoe des Patienten.

## **2.5 Symptomatik und Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe**

Bei Patienten mit einer Schlafapnoe ist eine Reihe von Symptomen beschrieben, die ursächlich durch die Erkrankung hervorgerufen sind und je nach der Schwere des Krankheitsbildes bei verschiedenen Patienten unterschiedlich ausgeprägt sein können oder auch fehlen. Alle diese Symptome werden nach Guilleminault (1976) unter dem Begriff Schlafapnoesyndrome zusammengefasst und lassen sich in sechs Gruppen unterteilen: Atemregulationsstörungen mit Sauerstoffunterversorgung, Schlafstörungen, erhöhte Tagesmüdigkeit, kognitive Leistungsdefizite, psychische Symptome und somatische Symptome.

Zur Erfassung der Symptombereiche Atemregulationsstörungen, Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit werden polysomnographische Untersuchungsmethoden

eingesetzt. Diese können mit Hilfe ambulanter Monitorsysteme durchgeführt werden, die Sauerstoffsättigung, Schnarchgeräusche, Atemfluss, Herzaktivität oder andere zur Diagnostik des Schlafapnoesyndroms geeignete Parameter aufzeichnen. Eine endgültige Sicherung der Diagnose erfolgt in der Regel durch eine polysomnographische Untersuchung in einem Schlaflabor, die es ermöglicht, präzisere Informationen über den menschlichen Schlaf zu erhalten.

Zur Bestimmung der verschiedenen Schlafstadien werden die Hirnströme mittels EEG (Elektroenzephalogramm) kontinuierlich abgeleitet. Zusätzlich werden die Augenbewegungen im Schlaf mittels EOG (Elektrookulogramm) und die nächtlichen Anspannungen verschiedener Muskelgruppen mittels EMG (Elektromyogramm) abgeleitet und ebenfalls zur Bestimmung der verschiedenen Schlafphasen herangezogen. Aussagen über die nächtlichen Kreislauf- und Atemparameter werden durch die Messung von thorakalen und abdominalen Atemexkursionen, Schnarchgeräuschen, Sauerstoffsättigung des Blutes und Herzaktivität des Patienten gewonnen.

### **2.5.1 Atemregulationsstörung mit Sauerstoffunterversorgung**

Bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe findet man typischerweise ein lautes, unregelmäßiges Schnarchen. Diese Schnarchperioden werden unterbrochen durch zehn Sekunden oder länger andauernde stille Episoden, die apnoeischen Phasen. Während dieser Apnoephasen sistiert der oronasale Fluss vollständig. Gleichzeitig beobachtet man unkoordinierte thorakale und abdominale Atemexkursionen. Durch die fehlende Aufnahme von Sauerstoff mit der Einatemluft kommt es zu einer Abnahme des Sauerstoffgehaltes im Blut und gleichzeitig zu einem Anstieg des Kohlendioxidgehaltes. Die apnoeischen Phasen werden in der Regel durch plötzlich wieder einsetzende Schnarchgeräusche terminiert, meist begleitet von Bewegungen der Extremitäten. Die lauten Schnarchgeräusche und die häufig bedrohlich lang erscheinenden Atempausen werden oft nur von den Bettnachbarn der Patienten und nicht von den Patienten selbst bemerkt. Typischerweise wiederholt sich diese Atemregulationsstörung bei einem ausgeprägten Schlafapnoe-Syndrom mehrere hundertmal pro Nacht.

Um die nächtliche Atemtätigkeit der Patienten beurteilen zu können, wird eine Vielzahl von mit der Atemtätigkeit assoziierten Parametern kontinuierlich während einer Polysomnographie überwacht. Mit Hilfe eines thorakalen und abdominalen Atemgurtes werden über die Messung von Druckschwankungen die abdominalen und thorakalen Atemexkursionen aufgezeichnet. Die einzelnen Atemzüge und der Luftfluss pro Atemzug werden von einem oronasalen Messfühler registriert. Der Sauerstoffgehalt im peripheren Blut wird kontinuierlich über ein Pulsoxymeter gemessen. Zusätzlich können Schnarchgeräusche über ein im Raum befindliches Mikrofon abgeleitet werden. Körperlage des Patienten und eventuelle Lageänderungen können zu einer weiteren Beschreibung der Apnoe eingesetzt werden.

Eine obstruktive Apnoe beziehungsweise Hypopnoe ist im Polysomnogramm charakterisiert durch das vollständige Sistieren beziehungsweise die deutliche Reduktion des oronasalen Flusses bei gleichzeitigem Persistieren unkoordinierter thorakaler und abdominaler Atemexkursionen. Die Sauerstoffsättigung im Blut fällt um mehr als 4 % ab. Je nach Schwere und Länge der Apnoe können zeitweise Sauerstoffentsättigungen auf Werte unter 75 % beobachtet werden. Durch eine zentralnervöse Aktivierung wird die obstruktive Apnoe terminiert. Im Anschluss kann eine kompensatorische Hyperventilation für drei bis fünf Atemzüge beobachtet werden, die in der Regel zur Normalisierung der arteriellen Blutgase führt (Dreßling und Riemann, 1994, Konietzko et al., 1998).

### **2.5.2 Schlafstörungen**

Das Ende der Apnoephasen ist häufig von einer nur wenige Sekunden andauernden Aufwachreaktion begleitet, dem sogenannten Arousal. Die Einschlaf latenz, d.h. die Zeit zwischen zu Bett gehen und dem ersten Auftreten von Schlaf, ist bei dieser Erkrankung typischerweise sehr kurz. Dies führt dazu, dass die Patienten selbst ihren Schlaf subjektiv oft als gut einschätzen, trotz des objektiv deutlich pathologisch veränderten Schlafprofils. Am Morgen berichten die Patienten jedoch häufig, dass sie sich nur wenig erholt fühlen, und klagen über Symptome wie Abgeschlagenheit, Mundtrockenheit und dumpfen, diffusen Kopfschmerz.

Patienten mit einer Schlafapnoe leiden unter einem insgesamt sehr unruhigen Schlaf mit häufigen, oft heftigen Körperbewegungen oder starkem Schwitzen, was in erster Linie jedoch von dem Bettpartner des Patienten beobachtet wird.

Bei einem gesunden Erwachsenen lassen sich im EEG fünf Schlafstadien unterscheiden, die im Verlauf einer Nacht in regelmäßigen Abständen wiederholt durchlaufen werden: die Schlafstadien 1 und 2 (Non-REM-Schlaf), die als Leichtschlaf bezeichnet werden, die Schlafstadien 3 und 4 (Non-REM-Schlaf) als Tiefschlafphasen und der Traumschlaf, der nach dem Auftreten von schnellen Augenbewegungen (rapid eye movements) als REM-Schlaf bezeichnet wird. Nach ungefähr 90 bis 120 Minuten Gesamtschlafzeit ist die erste REM-Schlafphase und damit auch der erste Schlafzyklus beendet. In beschriebener Reihenfolge schließen sich jetzt vier bis sechs weitere Non-REM/REM-Zyklen an, und bestimmen so die Makrostruktur des Schlafes. Im Verlauf der Nacht nehmen die REM-Schlafphasen dabei an Länge zu, während die Länge des Tiefschlafes pro Zyklus zum Morgen hin abnimmt.

Bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe findet man deutliche Veränderungen dieses altersentsprechend normalen Schlafprofils. Aufgrund der rezidivierenden, je nach Apnoe-Index mehr als 30 mal pro Stunde auftretenden Apnoephasen mit anschließendem Arousal werden die einzelnen Schlafphasen immer wieder unterbrochen. Diese rezidivierenden Unterbrechungen führen zu einer Fragmentation des Nachtschlafs. In der Folge kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Tiefschlafphasen 3 und 4 sowie zu einer Verminderung des REM-Schlaf-Anteils. Bei Patienten mit einem hohen Apnoeindex kann dies zu einem vollständigen Fehlen der Schlafstadien 3 und 4 führen.

### **2.5.3 Erhöhte Tagesmüdigkeit**

Ein Leitsymptom der obstruktiven Schlafapnoe ist eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit, die es den Patienten in bestimmten eher monotonen Situationen wie Fernsehen, Lesen oder auch beim Autofahren nur schwer möglich macht, wach zu bleiben. Viele Patienten fühlen sich bereits nach dem Aufstehen müde und wenig erholt. Vor allem bei Patienten mit einer stärker ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe kann es im Verlauf des Tages zu mehreren, teilweise unwillkürlichen Einschlafattacken kommen. Gerade beim Autofahren stellt diese Hypersomnie, die oft zum Sekundenschlaf führt,

ein erhöhtes Unfallrisiko dar. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Schlafapnoe ein signifikant höheres Risiko besteht, in einen Verkehrsunfall verwickelt zu sein, als bei gesunden Personen (Teran-Santos et al., 1999, Barbe et al., 1998). Auch im Berufsalltag stellt die erhöhte Müdigkeit ein großes Problem dar, da sie oft mit einer erheblichen Leistungsminderung der Betroffenen verbunden ist.

Als Ursache der ausgeprägten Tagesmüdigkeit wird in erster Linie die Schlaffragmentierung durch die zahlreichen, atmungsbedingten Arousals diskutiert (Colt et al., 1991).

Bei Betrachtung der Tagesmüdigkeit kann man zwischen der subjektiv durch den Patienten erlebten und der objektiv messbaren Tagesmüdigkeit unterscheiden.

### **2.5.3.1 Objektive Tagesmüdigkeit**

Zur objektiven Erfassung der Tagesmüdigkeit stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, von denen der MSLT (Multipler Schlaf-Latenz Test) zu den etabliertesten gehört.

Der MSLT wurde erstmals 1977 von Carskadon und Dement als Verfahren zur Messung von Tagesmüdigkeit vorgestellt. Er beruht auf der Annahme, dass sich die Einschlaf latenz am Tag mit zunehmender Müdigkeit verkürzt. Dieses Testverfahren hat sich weltweit als Standardverfahren zur objektiven Erfassung der Tagesmüdigkeit in der Schlafmedizin etabliert. Die American Sleep Disorders Association veröffentlichte 1992 Richtlinien zur Durchführung des MSLT.

Der MSLT wird in zweistündigen Intervallen eineinhalb bis drei Stunden nach dem morgendlichen Erwachen an mindestens vier Messzeitpunkten unter polysomnographischen Bedingungen durchgeführt. Zu Beginn der einzelnen Messphasen werden die Patienten aufgefordert, einzuschlafen. Die Standard-Ableitungszeit pro Messdurchgang beträgt 20 Minuten. Zwischen den einzelnen Ableitungen verlässt der Patient das Bett und schläft nicht. Bei der Auswertung ist insbesondere die Einschlaf latenz, definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Ableitung bis zum Auftreten von Schlafstadium 1 von Interesse.

Nach Carskadon et. al. (1994) haben gesunde erwachsene Schläfer im MSLT eine Einschlaf latenz von zehn bis 20 Minuten. Einschlaf latenzen zwischen fünf und zehn Minuten werden als auffällig, aber nicht sicher pathologisch bewertet. Richardson et.



al. (1978) sehen Einschlaf latenzen unter fünf Minuten als pathologisch an. Bei diesen Werten handelt es sich jedoch nicht um experimentell gewonnene Grenzbeziehungsweise Normwerte, da den Studien keine ausreichenden Fallzahlen zugrunde liegen und bei der Interpretation der Gruppenmittelwerte die hohe Streuung der Einzelwerte unberücksichtigt blieb. Auch andere Autoren (Levine et al., 1987, Weeß, 1996) fanden im MSLT bei Schlafgesunden ähnliche Werte für die mittlere Einschlaf latenz, jedoch ebenfalls mit hoher Streuung um die Mittelwerte.

In einigen Studien wurden jedoch auch bei gesunden Personen im MSLT mittlere Einschlaf latenzen von achteinhalb Minuten (Geisler et al., 1998) beziehungsweise von weniger als fünf Minuten (Bishop et. al., 1996, Harrison et. al., 1996) gemessen. Diese Ergebnisse zeigen, dass der menschliche Schlaf prinzipiell als hoch interindividuell angesehen werden muss. Die Fähigkeit, schnell einzuschlafen, stellt offensichtlich nicht notwendigerweise einen pathologischen Befund dar, sondern könnte auch auf der individuell unterschiedlich ausgeprägten Fähigkeit, schnell von Aktivität in einen Ruhezustand umzuschalten, basieren.

Bei Patienten mit einer Schlafapnoe finden sich im Vergleich zu gleich alten, gesunden Kontrollprobanden im Mittel deutlich kürzere Einschlaf latenzen, die jedoch ebenfalls eine hohe Streuung um die Mittelwerte aufweisen. Bei Patienten mit einem schweren Schlafapnoe-Syndrom fanden beispielsweise Engelmann et. al. (1993) mittlere Einschlaf latenzen im MSLT von 3,5 Minuten, Bedart et. al. (1993) von 5,9 Minuten und Roehrs et. al. (1989) von acht Minuten.

### **2.5.3.2 Subjektive Tagesmüdigkeit**

Zur Messung der subjektiv erlebten Tagesmüdigkeit haben sich in der Praxis Fragebogen etabliert, in denen der Patient die Intensität seiner aktuellen Müdigkeit aus mehreren Möglichkeiten auswählen kann. Ein Testverfahren ist beispielsweise der Stanford Sleepiness Scale (SSS) nach Hoddes et al. (1972), bei dem der Patient aus sieben verschiedenen Möglichkeiten seine aktuelle Bereitschaft, einzuschlafen, auswählen kann. In einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die subjektive, durch den Patienten selbst angegebene Müdigkeit nur moderat mit der objektiv im MSLT oder MWT gemessenen Müdigkeit korreliert (Banks et al., 2004, Sangal et al., 1999).

---

Ein weiteres Testverfahren, das sehr häufig zur Erfassung der subjektiven Tagesmüdigkeit angewendet wird, ist der 1991 von Johns entwickelte Epworth Sleepiness Scale. Dieser Kurzfragebogen erfragt retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen. Die subjektive Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer vierstufigen Skala mit den Punktwerten 0 (würde niemals einnicken) bis 3 (hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken). Die vom Autor beschriebenen Korrelationen des Punktwertes mit der Einschlaf latenz im MSLT konnten in neueren Studien nicht eindeutig belegt werden (Benbadis et al., 1999).

#### **2.5.4 Psychische Symptome**

Häufig können bei Schlafapnoepatienten auch psychische Folgeerscheinungen der Erkrankung beobachtet werden. In verschiedenen Studien konnten depressive Verstimmungen und ein erhöhtes Angstpotenzial gefunden werden. Saunamäki und Jehkonen (2007) beschäftigten sich in einer Übersichtsarbeit mit den Artikeln von 55 Autoren, die von Januar 1995 bis Juni 2006 Patienten mit unbehandelter obstruktiver Schlafapnoe im Bezug auf das Vorliegen von Depressivität und Angststörungen untersucht hatten. Sie konnten zeigen, dass die Prävalenz von depressiven Störungen in den verschiedenen Studien mit 7 bis 63 Prozent deutlich erhöht war. Bei Berücksichtigung der Schwere depressiver Störungen konnten bei den meisten Patienten leichte depressive Symptome festgestellt werden. Bei der Betrachtung von Angstsymptomen konnte in den Studien eine Prävalenz von 11 bis 70 Prozent gefunden werden.

#### **2.5.5 Somatische Symptome**

Als besonders bedrohlich unter den somatischen Symptomen müssen die kardiovaskulären Folgen einer langjährigen Schlafapnoe bewertet werden. Meist leiden die Patienten unter einer Hypertonie, wobei besonders die diastolischen Blutdruckwerte stark ansteigen können. Als Ursache für diese Hypertonie wird vor allem eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch die rezidivierenden Apnoen verantwortlich gemacht (Schulz et al., 2006).

Des weiteren kann es zu kardialen Arrhythmien wie Sinusarrhythmie oder atrioventrikulären Leitungsstörungen kommen, die vor allem während der

apnoeischen Phasen auftreten. Bei der Mehrheit der Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe werden weiterhin nächtliche zyklisch mit den Apnoen und Hypopnoen verlaufende Veränderungen der Herzfrequenz beobachtet (Sinusbradykardie/Sinustachykardie). Ursächlich sind vor allem die Veränderungen der vegetativen Nervenaktivität mit Dominanz des Parasympathikus während der Apnoen und des Sympathikus während der Hyperventilationsphasen (Schulz et al., 2006). Weiterhin sind vermehrt ventrikuläre Extrasystolen im Rahmen einer obstruktiven Schlafapnoe beobachtet worden, die hauptsächlich auf die nächtlichen Hypoxämien zurückgeführt werden (Schulz et al., 2006).

Während der Apnoephase kommt es oft zu einer Bradykardie, die bei Beendigung der obstruktiven Phase in eine Tachykardie bis hin zur Tachyarrhythmie übergeht.

Diese Rhythmusstörungen stellen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod während des Schlafens dar (He et al., 1988).

Weiterhin konnte in den letzten Jahren beobachtet werden, dass die obstruktive Schlafapnoe vermehrt zu einer Atherosklerose führt, die in der Folge die Entstehung eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalles begünstigt (Schulz et al., 2006).

Arterielle Hypertonie und atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße können wiederum eine Linksherzinsuffizienz auslösen, die bei fünf bis zehn Prozent der Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe nachgewiesen werden kann (Schulz et al., 2006).

Bei Patienten mit einer langjährig bestehenden Schlafapnoe kann es auch tagsüber zu einer kontinuierlich erniedrigten Sauerstoffsättigung kommen. Besonders bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln, deren Folge ein Rechtsherzversagen sein kann (Bradley et al., 1985).

Als weitere Symptome einer obstruktiven Schlafapnoe können Potenz- und Libidostörungen beobachtet werden.

He et al. konnten 1988 eine deutlich reduzierte Lebenserwartung bei Patienten mit einem Apnoeindex von mehr als 20 aufzeigen.

### **2.5.6 Kognitive Leistungsdefizite**

Die von einer obstruktiven Schlafapnoe betroffenen Patienten beschreiben häufig kognitive Einschränkungen. Sie berichten oft über Probleme, vor allem in ihrer beruflichen Tätigkeit, die an sie gestellten Anforderungen zu erfüllen.

Kognitive Einschränkungen von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe wurden in vielen verschiedenen kognitiven Bereichen festgestellt. So zum Beispiel im Bereich von Aufmerksamkeitsleistungen, Gedächtnisfunktionen, exekutiven Funktionen, visomotorischen Fähigkeiten oder psychomotorischen Funktionen. Bis heute besteht jedoch Unklarheit darüber, ob sich die in zahlreichen unterschiedlichen Untersuchungsverfahren messbaren Leistungsminderungen auf einzelne kognitive Funktionen eingrenzen lassen oder eher unspezifisch alle Bereiche intellektueller Fähigkeiten betroffen sind.

Auch die genaue Ursache für die kognitiven Leistungseinbußen bei Schlafapnoe-Patienten ist bis heute nicht eindeutig identifiziert. So werden einerseits die erhöhte Tagesmüdigkeit aufgrund der starken Fragmentierung des Schlafs sowie andererseits die zahlreichen nächtlichen Sauerstoffsättigungen diskutiert.

Auf eine detaillierte Darstellung dieser Problematik wird in Kapitel 2.7 und 2.9 genauer eingegangen.

## **2.6 Behandlungsmöglichkeiten des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms**

Zur Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms hat sich ein gestuftes Vorgehen etabliert (Guilleminault, 1990, Peter et al., 1988, Podszus, 1989), wobei für jeden einzelnen Patienten ein individueller Behandlungsplan entworfen wird.

Neben präventiven Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Vermeidung von abendlichem Alkoholkonsum oder Einnahme von Tranquilantien, Sedativa, relaxierenden Substanzen und anderen Medikamenten, die Atem- oder Kreislaufparameter ungünstig beeinflussen, Einhaltung einer konsequenten Schlafhygiene und effektiver Therapie einer eventuell bestehenden Begleiterkrankung wie beispielsweise einer Hypertonie ist die Behandlung mit nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) die derzeit als Standardverfahren etablierte Behandlungsmethode des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Ansätze einer medikamentösen Behandlung mit Theophyllin konnten sich aufgrund der kardialen Nebenwirkungen (Steinberg et al., 2000) und nur inkonstant nachgewiesener Behandlungserfolge (Guilleminault et Hayes, 1983) nicht dauerhaft in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe etablieren. Auch operative Verfahren wie die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) (Ikematsu, 1964), die durch eine Veränderung der Anatomie von Mund- und Rachenstrukturen zu einer

Verbesserung der nächtlichen Atemsituation führen soll, konnten sich aufgrund von vielfältigen Nebenwirkungen (Anand et al., 1991, Croft und Golding-Wood, 1990), und der nur bei einem geringen Teil der Patienten verbesserten Symptomatik (Anand et al., 1991, Burgess et al., 1992, Davis et al., 1993, Schäfer und Pirsig, 1991) nicht als Standardverfahren durchsetzen.

Die derzeit effektivste Behandlungsmöglichkeit des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ist die 1981 erstmals von Sullivan et al. eingeführte nächtliche Überdruckbeatmung mittels eines nCPAP-Gerätes (nasal continuous positive airway pressure). Dabei muss der Patient möglichst während seines gesamten Nachtschlafes eine Atemmaske tragen, welche an ein Gerät angeschlossen ist, das dem Patienten einen kontinuierlichen positiven Druck (ca. zwischen vier und zwölf cm Wassersäule) sowohl in der Inspirations- wie in der Expirationsphase appliziert. Dadurch werden die Atemwege des Patienten offengehalten und ein inspiratorischer Kollaps der Pharynxwände, welcher der Grund für die Apnoen bzw. Hypopnoen ist, wird verhindert (pneumatische Schienung). Der benötigte Druck hängt von verschiedenen Faktoren wie morphologischen Gegebenheiten der Pharynxmuskulatur, des Nasen-Rachenraumes und der Zunge sowie Weite und Stabilität der Pharynxmuskulatur ab, sodass für jeden Patienten eine individuelle nächtliche Einstellung erfolgen muss. In seltenen Fällen ist vor Einstellung auf die CPAP-Benutzung die operative Korrektur einer behinderten Nasenatmung nötig.

Unter nCPAP werden bei optimaler Einstellung die nächtlichen Kollapsereignisse effizient beseitigt, sodass die Wirksamkeit der Therapie sofort einsetzt.

Besonders beim Beschwerdebild des schweren Schlafapnoesyndroms können bereits in den ersten Nächten mit CPAP-Gerät essenzielle Verbesserungen festgestellt werden. Meist kommt es zu einer starken Verminderung des Apnoe-Indexes sowie zu einem Anstieg der basalen Sauerstoffsättigung. Auch das Schlafprofil verbessert sich nach relativ kurzer Zeit: Es kann eine erhebliche Verlängerung von REM- und Tiefschlafphasen beobachtet werden (Sullivan und Grunstein, 1994). Die Gesamtschlafzeit verringert sich meist im Laufe der Behandlung. Die Patienten selbst berichten oft, dass sie "so gut schlafen wie schon lange nicht mehr". Der Erfolg der CPAP-Therapie ist stark von der Akzeptanz durch den Patienten abhängig. Durch die pneumatische Schienung werden zwar die Symptome der Erkrankung, nicht aber die Ursachen beseitigt, sodass das CPAP-Gerät dauerhaft benutzt werden muss um einen langfristigen Erfolg sicherzustellen.

Da sich durch den Gebrauch der Maske oft Nebenwirkungen oder Unannehmlichkeiten für den Patienten ergeben, wie zum Beispiel Druckstellen durch die Maske, trockene Atemwege, als störend empfundener Druck, Störung durch den Geräuschpegel des Gerätes und andere Nebenwirkungen kann es im Verlauf der Therapie zu einer Verminderung der Compliance des Patienten kommen. Ein Abbruch der Therapie würde aber zu einer erneuten Verschlimmerung der Erkrankung führen, sodass der Patient über die Notwendigkeit der kontinuierlichen Benutzung aufgeklärt werden muss.

Ein erheblicher Vorteil der CPAP-Behandlung ist es, dass es sich um eine wenig invasive Therapieform handelt.

## **2.7 Kognitive Leistungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe**

Kognitive Beeinträchtigungen werden heute übereinstimmend als ein Symptom der obstruktiven Schlafapnoe betrachtet (vgl. 2.4.6). In der Literatur sind zahlreiche Studien zu finden, in denen die Leistungen von Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe in unterschiedlichen kognitiven Funktionen mit verschiedensten psychometrischen Testverfahren untersucht wurden. Dabei lassen sich Defizite in einer Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungsverfahren nachweisen, die als Beleg für die Störung unterschiedlicher kognitiver Funktionen gewertet werden.

### **2.7.1 Betroffene kognitive Leistungen**

In der Literatur existieren zahlreiche Untersuchungen, die die Defizite von OSAS Patienten in verschiedenen kognitiven Leistungsbereichen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersuchen. Dabei ließen sich zum Beispiel Leistungsminderungen im Bereich Gedächtnis (Kales et al., 1985), Konzentrationsfähigkeit (Yesavage, 1985), Aufmerksamkeit (Bedard et al., 1991), viso-motorische Fähigkeiten (Greenberg et al., 1987) und exekutive Funktionen (Feuerstein et al., 1997) beschreiben.

In einer Übersichtsarbeit fassten Aloia et al. (2002) 41 Studien, die in der Zeit von 1985 bis 2002 publiziert worden waren und kognitive Leistungen bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe unter verschiedenen Gesichtspunkten untersuchten,

---

zusammen, um die Frage zu klären, inwieweit sich die Defizite auf bestimmte Funktionsbereiche eingrenzen lassen. Dabei unterteilten Aloia et al. kognitive Prozesse in Anlehnung an die Unterteilung in den zugrunde liegenden Studien in sieben verschiedene Bereiche: allgemeine kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und Vigilanz, Sprache, Gedächtnisleistungen, konstruierende Fähigkeiten, psychomotorische Fähigkeiten und exekutive Funktionen.

Sie identifizierten elf Studien, die Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom jeweils verschiedenen psychometrischen Tests unterzogen und die Testergebnisse mit den Ergebnissen von gesunden Personen verglichen. Dabei ergaben sich zur Frage nach spezifischen kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom folgende Ergebnisse:

Im Bereich genereller kognitiver Funktionen, der in sieben Studien mittels verschiedener Testverfahren untersucht wurde, erzielten in drei Studien die Patientengruppen ein schlechteres Ergebnis im Verhältnis zur gesunden Kontrollgruppe. In den anderen Studien unterschieden sich die Ergebnisse nicht signifikant voneinander.

Im Bereich der sprachlichen Fähigkeiten ließen sich in drei Studien, die diesen kognitiven Bereich untersuchten, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe aufzeigen.

Etwa 80 % der insgesamt untersuchten Patienten zeigten signifikante Defizite im Bereich der konstruierenden Fähigkeiten und im Bereich psychomotorischer Funktionen. Wurde der Bereich der psychomotorischen Funktionen weiter unterteilt, so ergaben sich im Bereich psychomotorischer Geschwindigkeit keine Einschränkungen, aber signifikante Defizite bei der feinmotorischen Koordination. Bei 60 % der Patienten zeigte sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikant schlechteres Testergebnis in den Bereichen Aufmerksamkeit und Vigilanz, Gedächtnisleistungen und exekutive Funktionen.

Aloia et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass in der Vielzahl der untersuchten Studien in nahezu allen kognitiven Bereichen Störungen nachgewiesen werden konnten. Diese Ergebnisse waren jedoch inkonsistent, da einige Autoren in den untersuchten Studien Defizite in den einzelnen kognitiven Bereichen für die OSAS Patienten nachweisen konnten, während andere Autoren keine Unterschiede zwischen den OSAS Patienten und der Kontrollgruppe bei Untersuchung desselben

---

kognitiven Bereiches fanden. Eine klare Eingrenzung auf einzelne eingeschränkte kognitive Funktionen gelang nicht.

Besondere Aufmerksamkeit ist in den letzten Jahren bei der Untersuchung kognitiver Defizite bei Schlafapnoepatienten dem Bereich der exekutiven Funktionen gewidmet worden. Exekutive Funktionen sind ein komplexer kognitiver Bereich, der an den präfrontalen Kortex gekoppelt ist (Beebe und Gozal, 2002) und in sechs Subbereiche unterteilt werden kann: Verhaltensregulation, Set-Shifting, Selbstregulation von Affekt und Erregung, Arbeitsgedächtnis, Analyse und Darstellung und kontextabhängiges Gedächtnis (Beebe und Gozal, 2002, Barkley, 1997b). Exekutive Funktionen werden angesehen als notwendiges Werkzeug zu unabhängigem und zielgerichtetem Handeln und als Grundlage vieler kognitiver, emotionaler und sozialer Fertigkeiten (Beebe und Gozal, 2002, Lezak et al., 2004). Der Präfrontale Kortex wird als ein Hirnbereich angesehen, der besonders einerseits durch nächtlichen Sauerstoffmangel (Beebe und Gozal, 2002) und andererseits durch Schlaffragmentation und Schlafentzug (Beebe und Gozal, 2002; Verstraeten, 2007) in seiner Funktion gestört wird. Es kommt zu einer Störung nächtlicher Regenerationsprozesse im Präfrontalen Kortex und in der Folge zu verschiedenen neuronalen und biochemischen Veränderungen, die vermutlich zu einer Dysfunktion exekutiver Funktionen führen (Beebe und Gozal, 2002).

Beebe und Gozal (2002) beschäftigten sich eingehend mit der Frage nach einer Beziehung zwischen der Erkrankung der obstruktiven Schlafapnoe und einer Dysfunktion des Präfrontalen Kortex beziehungsweise gestörter exekutiver Funktionen und stellten fest, dass bei OSAS Patienten ein bestimmtes kognitives Muster von Einschränkungen gefunden wurde, ein sogenannter kognitiver „footprint“, gekennzeichnet durch Dysorganisation, verminderte Urteilsfähigkeit, Planungsprobleme, starres Denken, Motivationslosigkeit und Affektlabilität, was mit einer Störung exekutiver Funktionen in Verbindung gebracht werden kann. Die Autoren forderten daher die weitere Untersuchung dieses kognitiven Bereiches bei OSAS Patienten.



---

### **2.7.1.1 Störungen im Bereich exekutiver Funktionen bei OSAS Patienten**

Betrachtet man die in der Literatur vorhandenen Studienergebnisse zur Untersuchung exekutiver Funktionen bei Schlafapnoepatienten, findet man inkonsistente Ergebnisse. Einige Autoren beschreiben exekutive Dysfunktionen der OSAS Patienten (Bedard et al., 1991, Feuerstein et al., 1997, Naegele et al., 1995), während andere Autoren keine Funktionseinschränkungen in diesem kognitiven Bereich zeigen konnten (Kim et al., 1997, Lee et al., 1999, Redline et al., 1997, Verstraeten et al., 2004b). In einer Übersichtsarbeit fassten Saunamäki und Jehkonen (2007) 40 Studien, die in der Zeit von 1990 bis 2005 publiziert worden waren und exekutive Funktionen bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe untersuchten, zusammen, um die Fragen zu klären, welche Bereiche exekutiver Funktionen bei OSAS Patienten gestört sind und ob sich allgemeingültige Aussagen zur Störung exekutiver Funktionen bei OSAS Patienten treffen lassen. Saunamäki und Jehkonen stellten fest, dass die am häufigsten gestörten Bereiche exekutiver Funktionen Arbeitsgedächtnis, Sprachbeherrschung, Vorausplanung und kognitive Flexibilität waren. Aber auch andere exekutive Bereiche wie perzeptive Organisation oder set-shifting zeigten Beeinträchtigungen. Eine allgemeingültige Aussage zum Störungsmuster exekutiver Funktionen bei OSAS Patienten konnten die Autoren anhand der untersuchten Studienergebnisse nicht treffen, sodass auch sie wie schon Beebe & Gozal (2002) weitere Untersuchungen dieses kognitiven Bereiches bei OSAS Patienten forderten.

### **2.7.2 Erklärungsansätze für die Heterogenität der Studienergebnisse**

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien müssen unter verschiedenen Gesichtspunkten kritisch betrachtet werden. Trotz zahlreicher veröffentlichter Studienergebnisse zur Frage nach spezifischen kognitiven Störungen von OSAS Patienten, lässt sich keine allgemeingültige Antwort auf diese Frage ableiten. Dafür kommen unterschiedliche Ursachen in Betracht.

---

### **2.7.2.1 Charakteristika der Patientenstichproben**

Ein Aspekt, der in den vorhandenen Studien einen Vergleich der Ergebnisse erschwert, ergibt sich aus der Auswahl der Patientengruppen. Während einige Autoren Patienten mit einer leichten bis mittelschweren obstruktiven Schlafapnoe mit einem AI grösser als fünf beziehungsweise zehn untersuchten (Bedard et al., 1991; Feuerstein et al., 1997; Naegele et al., 1995; Knight et al., 1987), bestand das Patientenkollektiv in anderen Studien aus Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Apnoe mit einem AI von mindestens 20 (Salorio et al., 2002; Greenberg et al., 1987), sodass differierende Ergebnisse in einigen Testbereichen mit einer unterschiedlich starken Ausprägung der Erkrankung zusammenhängen könnten. Ein weiterer Aspekt, der den Vergleich einzelner Studienergebnisse erschwert, ist die stark variierende Anzahl der Studienteilnehmer. Saunamäki und Jehkonen (2007) beschrieben in ihrer Arbeit, in der sie 40 Studien zur Frage nach exekutiven Funktionsstörungen bei Apnoepatienten miteinander verglichen, Patientenzahlen von acht bis 199. Weiterhin konnten Saunamäki und Jehkonen nur in etwa 50 Prozent der Studien eine Berücksichtigung des Bildungsstandes der Studienteilnehmer feststellen. Es erscheint bei der Untersuchung kognitiver Defizite bei einer Patientengruppe jedoch notwendig, dass die Patienten mit einer Kontrollgruppe mit einem vergleichbaren Bildungsstand verglichen werden, da sonst unterschiedliche Testergebnisse durch den differierenden Bildungsstand der Gruppen vorgetäuscht werden könnten. Ein weiterer Aspekt, der kritisch betrachtet werden muss, ist die Auswahl der Kontrollgruppe im Studiendesign. Manche Autoren schlossen eine Kontrollgruppe aus gesunden Personen in die Untersuchung ein (Naegele et al., 1995, Feuerstein et al., 1997), während andere Autoren zur Untersuchung kognitiver Störungen bei OSAS Patienten eine Kontrollgruppe von Patienten mit einer anderen Grunderkrankung wie beispielsweise chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Roehrs et al., 1995) oder anderen Schlafstörungen (Stone et al., 1994) auswählten. Dadurch können die Aussagen der Studienergebnisse nicht miteinander verglichen werden.

---

### **2.7.2.2 Verwendung unterschiedlicher Testverfahren zur Messung der gleichen kognitiven Funktion**

Für die Erhebung der Daten werden in den unterschiedlichen Studien verschiedene standardisierte psychometrische Tests beziehungsweise psychometrische Testbatterien verwendet. Dabei kann einem kognitiven Bereich jeweils eine Vielzahl von verschiedenen Testverfahren zugeordnet werden. Zur Beurteilung eines kognitiven Funktionsbereiches, beispielsweise dem Bereich der exekutiven Funktionen, können aber mehrere verschiedene Teilbereiche betrachtet werden, die sich alle diesem Funktionsbereich unterordnen lassen wie beispielsweise Set shifting oder Arbeitsgedächtnis (vgl. Abschnitt 2.7.1). In vielen Testverfahren, die beispielsweise zur Untersuchung exekutiver Funktionen verwendet werden, sind mehrere Teilbereiche involviert, sodass bei unterschiedlichen Ergebnissen in verschiedenen Tests nichts über die Ursache dieser Unterschiede ausgesagt werden kann. Hatten die verwendeten Testverfahren einen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad oder wurden verschiedene Teilbereiche einer kognitiven Funktion untersucht? Um genaue Aussagen zu Störungen der untersuchten kognitiven Funktion machen zu können, ist es nach Saunamäki und Jehkonen (2007) notwendig, ein neuropsychologisches Untersuchungsprozedere zu verwenden, dass verschiedene Teilbereiche eines kognitiven Funktionsbereiches untersucht. Dabei muss für jedes verwendete Testverfahren der ihm zugeordnete kognitive Teilbereich klar definiert sein. Beebe und Gozal (2002) haben versucht, den Teilbereichen exekutiver Funktionen einzelne Testverfahren zuzuordnen, die zur Untersuchung dieser Teilbereiche geeignet sind. Sie merkten jedoch an, dass viele exekutive Leistungen besonders in den üblicherweise verwendeten Testverfahren nicht durch einzelne klar definierbare Teilbereiche ausgeführt werden, sondern ein Zusammenspiel verschiedener exekutiver Funktionen mit anderen, auch elementaren kognitiven Funktionen zur Aufgabenlösung benötigt wird. Um die einzelnen Teilbereiche genauer zu untersuchen, sind neue Testverfahren, die die Differenzierung der Funktionalität einzelner kognitiver Teilbereiche erlauben, notwendig.

---

### **2.7.2.3 Differenzierung gestörter und unbeeinträchtigter Prozesse**

Oft unterscheiden sich die Testverfahren, die zur Messung unterschiedlicher Funktionen eingesetzt werden, nicht nur in den im Interesse stehenden Teilfunktionen, sondern auch in der Beanspruchung anderer zusätzlich in die Verarbeitung involvierter Prozesse. Bei einem Testverfahren, das beispielsweise neben exekutiven Funktionen zusätzlich noch andere kognitive Funktionen beansprucht wie beispielsweise Aufmerksamkeit oder Vigilanz kann ein Funktionsdefizit nicht eindeutig einem Funktionsbereich zugeordnet werden, da jede der involvierten kognitiven Funktionen gestört sein und somit eine Leistungsminderung verursachen könnte. Verstraeten (2007) hat sich näher mit diesem Problem der Differenzierung gestörter und nicht gestörter kognitiver Bereiche beschäftigt. Er geht bei dem kognitiven Bereich der exekutiven Funktionen von einem „higher-level“, das heißt von einem hochentwickelten, kognitiven Bereich aus, der durch Störungen in „lower-levels“, das heißt basaleren kognitiven Bereichen wie Aufmerksamkeit, Vigilanz oder Kurzzeitgedächtnis in seiner Funktion beeinträchtigt werden kann. Verstraeten beschrieb, dass in Studien, die bei OSAS Patienten eine Störung exekutiver Funktionen aufzeigen konnten (Bedard et al., 1991, Naegle et al., 1995), aufgrund der verwendeten psychometrischen Tests ein Einfluss der basalen kognitiven Bereiche auf die gefundene Störung der exekutiven Funktionen nicht ausgeschlossen werden konnte. Er forderte, dass bei der Untersuchung exekutiver Funktionen Testverfahren zum Einsatz kommen, die den Einfluss von basalen kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit oder Vigilanzeinschränkungen am Gesamtergebnis kontrollierbar machen. Einer der wenigen Tests, der eine Differenzierung der kognitiven Bereiche möglich macht, ist der Digit Span Test. Der Test besteht aus zwei Untertests, dem Digit Span forward und dem Digit Span backward. Im Digit Span forward müssen die Patienten zwei bis acht vorgesprochene Ziffern in der richtigen Reihenfolge wiederholen. Dieser Test untersucht die phonologische Arbeitsgedächtnisablage. Im Digit Span backward muss der Patient die vorgesprochenen Worte in umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Dieser Test benötigt zusätzlich zentrale exekutive Arbeitsgedächtnisfunktionen, da die Reihenfolge der Ziffern bei der Wiedergabe manipuliert werden muss. Bei einem Defizit der Patienten in der backward-Testversion muss die forward-Testversion in Betracht gezogen werden. Bestehen in

diesem Testteil ebenso Defizite, kann eine Störung der exekutiven Funktionen nicht sicher beurteilt werden, da bereits die basalen, involvierten kognitiven Prozesse Störungen aufweisen. Zum Vergleich kann eine 2-faktorielle Varianzanalyse benutzt werden mit den Faktoren Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) und Testverfahren (exekutive Testversion vs. Basistestversion). Eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Gruppe und Testversion kann als Beweis für eine Störung der exekutiven Funktionen angenommen werden. Bei Anwendung dieses Testverfahrens bei OSAS Patienten konnten keine spezifischen Störungen exekutiver Funktionen gefunden werden (Verstraeten und Cluydts, 2004b), da bereits im Digit Span forward Defizite in der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe festzustellen waren.

Ein anderer Test, der nach Buchanan et al. (1994) die Differenzierung gestörter und nicht gestörter kognitiver Bereiche erlaubt, ist der Trailmaking Test, der ebenfalls aus zwei Untertests besteht. Im Trailmaking Test Teil A wird der Patient aufgefordert, 25 Zahlen, die in zufälliger Reihenfolge auf einem Blatt angeordnet sind, in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Dabei werden die basalen Prozesse des visuellen Erkennens, der psychomotorischen Geschwindigkeit und der visomotorischen Zuordnung benötigt. Im Trailmaking Test Teil B wird der Patient aufgefordert, 25 Zahlen zusammen mit 25 Buchstaben in eine aufsteigende Reihenfolge zu setzen. Dafür wird zusätzlich „task switching“, d.h. der Wechsel zwischen der Sortieraufgabe Zahlen und Buchstaben, notwendig, was als exekutive Funktion angesehen wird. Bei Defiziten im Testteil B ohne Einschränkungen im Testteil A kann auf eine Störung der exekutiven Funktionen geschlossen werden.

Aufgrund der beschriebenen methodischen Probleme bei der Differenzierung gestörter und nicht gestörter kognitiver Prozesse und Teilprozesse forderte Verstraeten (2007) weitere Untersuchungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe mittels „feingliedrigerer Analysen, um komplexe kognitive Fähigkeiten in einzelne Subkomponenten zu kategorisieren“ und so den Einfluss basaler kognitiver Störungen auf Defizite in komplexen, kognitiven Bereichen kontrollierbar zu machen. Verstraeten (2004b, 2007) selbst erhob dabei die Hypothese, dass sich die in mehreren Studien nachgewiesenen exekutiven Defizite bei Anwendung geeigneter Untersuchungsverfahren am ehesten auf Störungen in basalen kognitiven Funktionen, ausgelöst durch Müdigkeit und Aufmerksamkeitsdefizite, zurückführen lassen.

---

## **2.8 Ansätze zur Untersuchung gestörter und nicht gestörter Teilprozesse**

In der Psychologie finden sich Untersuchungsverfahren, die sich mit der Differenzierung gestörter und ungestörter Teilprozesse beschäftigen und beispielsweise in der Schizophrenieforschung eingesetzt worden sind (Krieger et al., 2005).

### **2.8.1 Subtraktionsmethode nach Donders**

Eine Untersuchungsmethode, die die von Verstraeten (2007) und Beebe und Gozal (2002) geforderten Kriterien erfüllt, ist die Subtraktions- beziehungsweise Reaktionszeiterlegungsmethode, die erstmals von Donders (1868) vorgestellt wurde. Donders ging bei der Betrachtung basaler, kognitiver Leistungen von unabhängigen, seriell ablaufenden Teilprozessen der Informationsverarbeitung aus, die voneinander diskriminierbar sind. Seriell bedeutet hier, dass ein Teilprozess erst mit der Verarbeitung beginnt, wenn der vorhergehende Teilprozess abgeschlossen ist. Die Verarbeitung in den einzelnen Teilprozessen ist somit nur vom jeweiligen Input und nicht von gleichzeitigen Aktivitäten in anderen Teilprozessen abhängig. Darunter wird die Unabhängigkeit der Teilprozesse verstanden. In dem Modell von Donders verhalten sich die Reaktionszeiten der einzelnen kognitiven Teilprozesse einer kognitiven Gesamtreaktion additiv, das heißt die gesamte Reaktionszeit einer Aufgabe steigt mit jedem folgenden Teilprozess kontinuierlich an, bis zur motorischen Antwort.

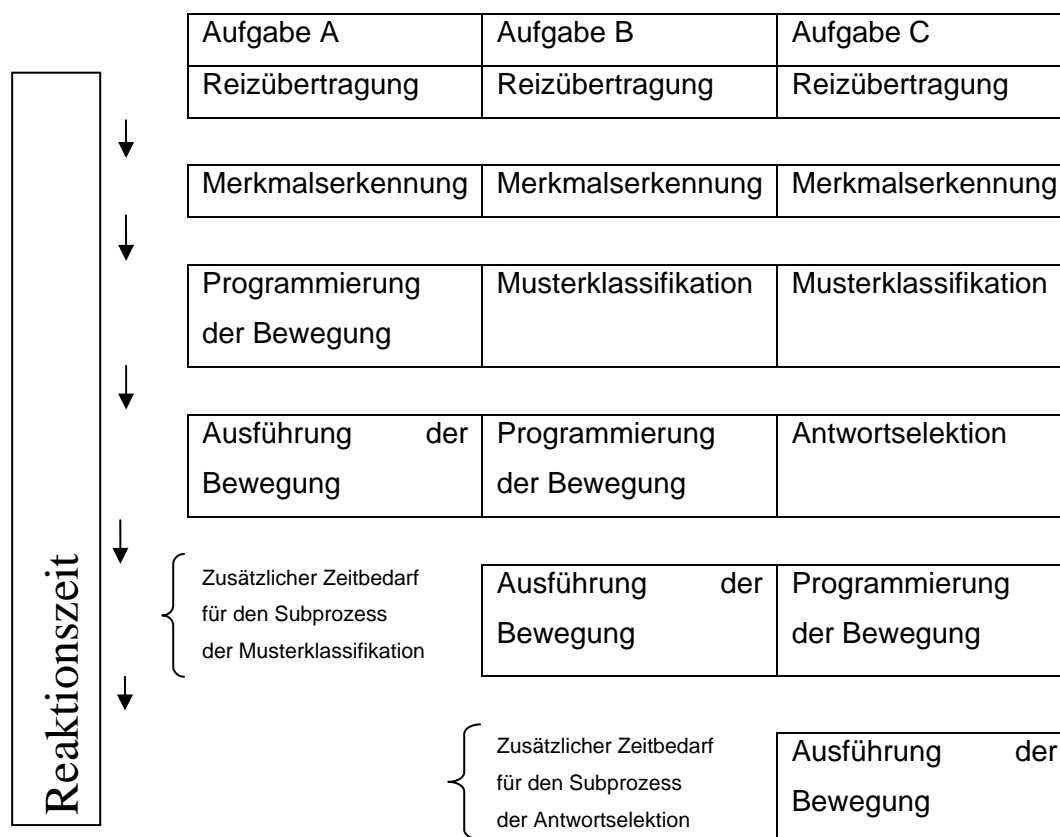
Sanders (1980) geht davon aus, dass man mindestens sechs kognitive Teilprozesse der Informationsverarbeitung unterscheiden kann (siehe Tabelle 2.8.1). Massaro (1990) übernimmt das 6-Stufen-Konzept von Sanders, bezeichnet aber die Stufe der Antwortselektion als einen Prozess der Übersetzung eines Percepts in eine Handlung ("percept-act-translation", Massaro, 1990).

**Tabelle 2.8.1:** Teilprozesse der Informationsverarbeitung nach Sanders, 1980

<b>Kognitive Teilprozesse</b>	<b>Einflussvariablen</b>
1. Reizübertragung	Stimulusintensität und -dauer
2. Merkmalserkennung, -registrierung und -integration	Klarheit der Ausprägung bzw. Differenzierbarkeit
3. Musterklassifikation	Stimulusdiskriminierbarkeit bzw. Grad der Ähnlichkeit zwischen den Stimuli
4. Antwortselektion	Stimulus-Response-Kompatibilität
5. Programmierung/Vorbereitung der motorischen Reaktion	Komplexität der Bewegung
6. Ausführung der Bewegung	Beeinflussend sind hier physische Bewegungskomponenten

Das Subtraktions- oder Reaktionszeiterlegungsparadigma soll eine Untersuchung verschiedener kognitiver Teilprozesse erlauben. Dabei werden den Probanden mindestens zwei verschiedene Aufgaben dargeboten, die zur Lösung jeweils identische Teilprozesse beanspruchen; für die Bearbeitung einer der beiden Aufgaben wird jedoch ein zusätzlicher Teilprozess nötig. Geht man nun davon aus, dass ein Teilprozess mit seiner Aktivität erst beginnt, wenn der vorhergehende Teilprozess abgeschlossen ist („diskrete Verarbeitung“), (Taylor, 1976, Miller, 1982), so ist es möglich, die mittleren Verarbeitungszeiten, gemessen als Reaktionszeit, voneinander zu subtrahieren und so die Dauer des nur in einer Aufgabe beanspruchten Teilprozesses zu schätzen. Es werden drei verschiedene Aufgabentypen benutzt: Bei der ersten Aufgabe (A) handelt es sich um eine Einfachreaktionsaufgabe, in der die Probanden aufgefordert werden, immer mit der gleichen Reaktion auf einen dargebotenen Stimulus zu antworten. Meist setzen sich die Stimulusfolgen aus zwei oder mehr verschiedenen Stimulustypen zusammen. Im zweiten Aufgabentyp (B) soll der Proband zwischen unterschiedlichen Stimulustypen unterscheiden, wobei er aber nur auf einen der Stimulustypen reagieren soll. Dieser Aufgabentyp wird auch als Diskriminationsaufgabe bezeichnet. Im dritten Aufgabentyp, der Wahlreaktionszeitaufgabe (C), werden dem Probanden mindestens zwei verschiedene Stimulustypen dargeboten, wobei der Proband diese unterscheiden und auf jeden Stimulustypen mit einer anderen Reaktion antworten muss. Man geht davon aus, dass bei der Bearbeitung von Einfachreaktionsaufgaben

die Informationsverarbeitungssubprozesse 1, 2, 5 und 6 (nach der Definition von Sanders, 1980) benutzt werden. Für die Lösung von Diskriminationsaufgaben müssen zusätzlich noch die Muster der unterschiedlichen Stimuli klassifiziert bzw. identifiziert werden (3. Subprozess). Wenn man jetzt die für die Einfachreaktionsaufgabe benötigte Zeit von der Reaktionszeit für die Diskriminationsaufgabe subtrahiert ( $B - A$ ), kann man den Zeitverbrauch für den Prozess der Stimulusklassifikation bzw. -identifikation schätzen. Bei der Lösung von Wahlreaktionsaufgaben wird zusätzlich zu den in der Diskriminationsaufgabe ausgeführten Teilprozessen eine Antwortselektion nötig. Durch Subtraktion der Reaktionszeit B von C kann wiederum die für diesen Teilprozess benötigte Zeit geschätzt werden. Dieses Modell der Reaktionszeiterlegung konnte in der Vergangenheit zum Beispiel zur Differenzierung gestörter und ungestörter Teilprozesse in der Schizophrenieforschung eingesetzt werden (Krieger et al., 2005, 2001).



**Abbildung 2.8.1:** Darstellung der Teilprozesse des Reaktionszeiterlegungsparadigmas (A: Einfachreaktionsaufgabe, B: Stimulus-Diskriminationsaufgabe, C: Wahlreaktionsaufgabe)



---

Voraussetzung für die Anwendung der Reaktionszeiterlegungsmethode ist die diskrete Verarbeitung der einzelnen Subprozesse in einer streng seriellen Anordnung. Denn wenn zwei Subprozesse in Zusammenhang miteinander stehen und der Output des einen Teilprozesses teilweise den Input eines anderen Teilprozesses mitbestimmt, oder wenn sich die Subprozesse in ihrer Dauer überlappen, sind die erhaltenen Reaktionszeiten nicht mehr im Sinne Donders auswertbar. Um dieses Problem zu lösen, erweiterte Sternberg (1969) das Reaktionszeiterlegungsmodell um die „Methode der additiven Faktoren“ (additive factor effect method). Bei seinen Überlegungen schlug Sternberg vor, einen varianzanalytischen Aufbau zu wählen mit mindestens zwei unabhängig variierten experimentellen Variablen.

Sternberg nahm an, dass jede dieser Variablen sich nur auf die Aktivität eines Teilprozesses auswirkt. Dies lässt sich in der varianzanalytischen Auswertung durch signifikante Haupteffekte bestätigen.

Findet man eine Übereinstimmung zwischen der Methode der additiven Faktoren und der Reaktionszeiterlegungsmethode, kann man von unabhängigen Teilprozessen ausgehen und bei der Berücksichtigung signifikanter Haupteffekte die Zeit für einzelne Teilprozesse schätzen.

Interaktionen in der Varianzanalyse deuten auf das Mitwirken eines weiteren Teilprozesses hin, sodass das Untersuchungsdesign verändert werden muss.

### **2.8.2 Integration von Untersuchungsverfahren zur Messung exekutiver Funktionen**

Um mittels des experimentalpsychologischen Modells der Reaktionszeiterlegung einzelne Bereiche exekutiver Funktionen zu untersuchen, ist es erforderlich, das bestehende Paradigma zu erweitern. Ein möglicher Bereich exekutiver Funktionen, der in eine Vielzahl von kognitiven Leistungen involviert ist, ist das Arbeitsgedächtnis. Diesem kognitiven Bereich wird eine zentrale Rolle bei der aktiven Verarbeitung von Informationen zugeschrieben (Baddeley, 2000), sodass eine Störung in diesem Bereich vielfältige kognitive Defizite bedingen kann.

---

### **2.8.2.1 Definition des Arbeitsgedächtnisses als exekutive Funktion**

Das Arbeitsgedächtnis (working memory) ist ein Bereich der Exekutiven Funktionen, in dem Informationen aktiv für eine kurze Zeitperiode aufrechterhalten werden, um manipuliert, d.h. z.B. durch das Individuum miteinander kombiniert werden zu können. Dabei werden einerseits vorangegangene Informationen im Sinne eines retrospektiven Bereiches für eine kurze Zeit gespeichert, andererseits werden erwartete Ereignisse oder Informationen im Sinne einer prospektiven Funktion integriert (Baddley, 1992). Baddeley und Hitch stellten 1974 erstmals ein Modell des Arbeitsgedächtnisses vor. Sie beschrieben das Arbeitsgedächtnis als ein aktives Kurzzeitgedächtnis, das aus drei Komponenten besteht: dem „phonological loop“ (phonologische Schleife) und dem „visospatial scratchpad“ (visuell-räumlicher Notizblock) als aktive Speicherkomponenten und untergeordnete Systemkomponenten und dem Bereich der „central executive“ (zentrale Exekutive) als übergeordnetes Steuerelement. Die beiden untergeordneten Systeme nehmen visuell-räumliche oder phonologische Reize im jeweiligen System auf, speichern und verarbeiten sie und können sie in den Code des anderen Systems übersetzen. Die zentrale Exekutive als übergeordnetes Steuerelement koordiniert den Austausch von Informationen zwischen den beiden untergeordneten Systemen und anderen Speichersystemen wie beispielsweise dem Langzeitgedächtnis. Dabei verfügen alle drei Systeme nur über eine begrenzte Speicherkapazität. Die Aufgabe des Arbeitsgedächtnisses besteht also darin, aufgenommene Informationen kurzzeitig zu speichern, zu verarbeiten und aufgrund dessen eine Handlung vorzubereiten. Im Zuge einer Weiterentwicklung des Modells fügte Baddeley (2000) eine neue Komponente, den episodischen Speicher, hinzu. Diese Komponente ist ebenfalls ein aktives, der zentralen Exekutive untergeordnetes System, das Informationen aus anderen visuellen oder verbalen Bereichen chronologisch zu Sequenzen zusammenfügt wie beispielsweise eine Filmszene oder eine Geschichte und diese ebenfalls für eine begrenzte Zeit speichert.

Durch die Möglichkeit der funktionellen Darstellung von Hirnstrukturen mittels Magnetresonanztomographie und PET ist es in den letzten Jahren gelungen, Arbeitsgedächtnisprozesse dem Präfrontalen Kortex zuzuordnen. Es konnte eine erhöhte Aktivität in den dorsolateralen und ventrolateralen Regionen des

---

Präfrontalen Kortex bei der Verwendung von Arbeitsgedächtnisfunktionen nachgewiesen werden (z.B. Stuss und Knight, 2002).

### **2.8.2.2 Untersuchungsmethoden des Arbeitsgedächtnisses**

Zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen wird eine Vielzahl verschiedener Testverfahren eingesetzt wie beispielsweise der Verbal Scan, ein Subtest des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene oder der Double-encoding task-Test (Naegele et al., 1995).

Bei diesen psychometrischen Testverfahren kann jedoch der Einfluss anderer, basaler kognitiver Bereiche zur Aufgabenlösung nicht sicher ausgeschlossen werden (vgl. Abschnitt 2.7.2.3). Ein Untersuchungsverfahren, das eine Differenzierung von Arbeitsgedächtnisleistungen von anderen kognitiven Bereichen ermöglicht, ist die N-back-Aufgabe.

#### **2.8.2.2.1 N-back-Aufgaben zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses**

N-back-Aufgaben wurden in den letzten Jahren wiederholt zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisleistungen bei unterschiedlichen Patientengruppen eingesetzt (Glahn et al., 2005, Thomas et al. 2005). Die Involvierung des Präfrontalen Kortex konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Owen et al., 2005).

Bei diesem Aufgabentyp, der 1990 von Gevins et al. eingeführt wurde, wird den Probanden eine Reihe von verbalen oder visuellen Reizen präsentiert. Der aktuelle Reiz soll mit vorangegangenen Reizen verglichen werden. Bei der 1-back-Aufgabe wird der Proband aufgefordert, auf einen Reiz zu reagieren, indem er ihn mit dem vorangegangenen Reiz vergleicht und das Ergebnis dieses Vergleiches (Übereinstimmung/keine Übereinstimmung) durch die Auswahl einer von zwei möglichen Antwortreaktionen signalisiert. Bei der 2-back-Aufgabe wird ein Vergleich mit dem zwei Reize zuvor präsentierten Stimulus gefordert. Es ist möglich, den Arbeitsgedächtnisaufgaben eine Kontrollaufgabe voranzustellen, die als 0-back-Aufgabe einer Wahlreaktionsaufgabe entspricht (vgl. Abschnitt 2.8.1). Der Proband ist also gefordert, einerseits die gerade verfügbaren Informationen des aktuellen Reizes aufzunehmen und andererseits kontinuierlich die Informationen im Arbeitsgedächtnis zu aktualisieren. Dadurch werden auch Prozesse der

„Manipulation“ an den im Arbeitsgedächtnis bereitgehaltenen Informationen notwendig (Manoach, 2003).

Die N-back-Aufgaben machen eine parametrische Abstufung der Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisprozessen möglich, in der Literatur auch bezeichnet als eine Erhöhung des „woring memory load“ (Braver et al., 1997) durch eine Erhöhung des N unter Beibehaltung der übrigen Untersuchungscharakteristika. Mit zunehmender Erhöhung des working memory loads werden Prozesse der Aufrechterhaltung von Speicherinhalten und Prozesse der Manipulation stärker beansprucht (Braver et al., 1997). Beebe und Gozal (2002) vermuteten, dass OSAS Patienten in einem N-back-Test mit einem  $N \geq 1$  Defizite aufweisen könnten, im Gegensatz zu einer Kontrollaufgabe mit einem  $N = 0$ .

Thomas et al. (2005) untersuchten 16 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe mit einer 2-back-Arbeitsgedächtnisaufgabe und einem Symbol-Diskriminationstest ohne Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisprozessen bei gleichzeitiger Untersuchung der Aktivierung von Hirnstrukturen mittels funktionellem Magnetresonanztomogramm. Sie verglichen die Ergebnisse mit denen einer gesunden Kontrollgruppe. Sie konnten dabei langsamere Reaktionszeiten der Patientengruppe in den 2-back-Tasks im Vergleich mit der Kontrollgruppe aufzeigen ( $p = 0.01$ ), bei gleichzeitiger Aktivitätsminderung im anterioren cingulären, im dorsolateralen präfrontalen und im posterioren parietalen Kortex. Im Symbol-Diskriminationstest zeigte sich zwar eine Tendenz zu längeren Reaktionszeiten der Patientengruppe; der Vergleich erreichte jedoch keine Signifikanz ( $p = 0.13$ ). Eine weitere Untersuchung der Defizite in der N-back-Aufgabe bei Veränderung des working memory loads wurde nicht durchgeführt.

## **2.9 Mögliche Ursachen für das Auftreten kognitiver Störungen bei obstruktiver Schlafapnoe**

Für die Einschränkungen kognitiver Funktionen bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe werden verschiedene pathogene Mechanismen diskutiert. Dabei werden einerseits eine erhöhte Tagesmüdigkeit als Folge der Schlaffragmentation (z.B. Verstraeten, 2004b, Verstraeten, 2007) und andererseits die rezidivierenden nächtlichen Hypoxämien (z.B. Beebe und Gozal, 2002) als mögliche Ursachen für die kognitiven Beeinträchtigungen angesehen.

---

### **2.9.1 Erhöhte Tagesmüdigkeit als Ursache kognitiver Defizite bei OSAS**

Die beschriebenen Veränderungen der Mikro- und Makroschlafstruktur (Verminderung von REM- und Tiefschlaf, hohe Arousalfrequenz) und die damit verbundene Fragmentierung der Schlafarchitektur führen zu einer starken Tagesmüdigkeit (Colt et al., 1991), was mit Störungen der Vigilanz verbunden ist. Die Patienten fallen häufig in einen sogenannten Sekundenschlaf und entwickeln eine Intoleranz gegenüber monotonen Situationen. Dadurch könnte der Ablauf kognitiver Prozesse stark beeinträchtigt werden (vgl. 2.5.3).

Verschiedene Autoren haben sich mit dem Zusammenhang zwischen Schlaffragmentation, Tagesmüdigkeit und kognitiven Leistungen sowohl bei gesunden Probanden als auch bei OSAS Patienten beschäftigt. Die Ergebnisse werden in den folgenden Kapiteln referiert.

#### **2.9.1.1 Experimenteller Schlafentzug und kognitive Leistungen bei gesunden Personen**

Wilkinson (1968) beschäftigte sich in mehreren Arbeiten ausführlich mit den Auswirkungen von partiellem Schlafentzug auf kognitive Leistungen. Er beschrieb unter anderem, dass schon nach einer Verkürzung der Schlafzeit auf fünf Stunden während zwei aufeinanderfolgenden Nächten eine leichte Beeinträchtigung der psychischen Leistungsfähigkeit bei gesunden Personen zu beobachten war. Wurde die Schlafzeit pro Tag auf drei Stunden oder weniger reduziert, fand sich eine rasche Abnahme der Leistungen in einem Wachsamkeits-Aufmerksamkeitstest, in welchem die Probanden verschiedene Signale unterscheiden sollten. Bei weniger als zwei Stunden Gesamtschlafzeit pro 24 Stunden stieg die Fehlerquote der Versuchspersonen in einem einfachen Additionstest stetig an (Wilkinson, 1968). Wilkinson, Edwards und Haines (1966) beschrieben eine linear zur Schlafdauer der letzten beiden vorangegangenen Nächte abnehmende Leistungsfähigkeit in einem visuellen Aufmerksamkeitstest.

Auch Webb und Agnew konnten bereits 1974 im Verlauf einer Studie, bei der Probanden über eine Dauer von sechs Wochen nur fünfeinhalb Stunden pro 24 Stunden schliefen, eine Leistungsverminderung in einem Aufmerksamkeitstest beobachten, die sich mit der Dauer des Experimentes noch verstärkte.

Drummond et al. (1999) untersuchten gesunde Personen vor und nach einer Zeitspanne von 35 Stunden komplettem Schlafentzug. Die Probanden bearbeiteten eine arithmetische Arbeitsgedächtnisaufgabe, während Hirnprozesse durch ein funktionelles Magnetresonanztomogramm abgeleitet wurden. Drummond et al. konnten nach dem Schlafentzug einerseits eine Verschlechterung der Ergebnisse in der Arbeitsgedächtnisaufgabe beobachten und andererseits eine signifikante Verminderung der Hirnaktivität im Präfrontalen Cortex und in anderen Hirnregionen wie dem Gyrus cinguli. Sie schlussfolgerten daraus eine Vulnerabilität des Präfrontalen Cortex, aber auch anderer Hirnbereiche, nach Schlafentzug, wobei die Hirnregionen, die verminderte Aktivität zeigen, von den verwendeten Testverfahren abhängen.

#### **2.9.1.2 Experimentelle Schlaffragmentation und kognitive Leistungen bei gesunden Personen**

Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen lassen sich bei gesunden Personen auch durch eine experimentelle Schlaffragmentation induzieren.

Martin et al. (1996, 1997) untersuchten gesunde Studenten im Bezug auf Schläfrigkeit und kognitive Funktionen vor und nach einer Nacht mit experimentell fragmentierten Schlaf. Den Probanden wurde ab einer Schlaftiefe von Schlafstadium zwei alle zwei Minuten ein Ton vorgespielt, der ein sogenanntes Microarousal auslösen sollte; also eine kurze Weckreaktion, die mit dem Auftreten von Alpha- oder Theta-Rhythmus im EEG für mindestens drei Sekunden verbunden ist. Am Tag nach der Fragmentierung des Nachtschlafes zeigten die Probanden signifikant kürzere Einschlaf latenzen im MSLT und im MWT (Maintenance of Wakefulness Test) im Vergleich zur Voruntersuchung. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Einschlaf latenz im MSLT und der Arousal frequenz jeweils in der ungestörten und der fragmentierten Nacht.

In verschiedenen Testverfahren zu kognitiven Leistungen (Trailmaking B, Pasat) wurden nach der Schlaffragmentierung signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt, während die Ergebnisse in anderen Tests (Trailmaking A, Steer Clear Test, Untertests des WAIS-R) unverändert waren. Diese Ergebnisse zeigen, bezugnehmend auf die Artikel von Verstraeten (2004 und 2007) dass hier auch eine Störung exekutiver Funktionen angenommen werden kann, da im Trailmaking Test B

---

Einschränkungen gefunden wurden, während im Trailmaking Test A normale Ergebnisse erzielt wurden (vgl. 2.7.2.3).

### **2.9.1.3 Schlaffragmentation und kognitive Leistungen bei OSAS Patienten**

In der Literatur finden sich verschiedene Studien, die die Beziehung zwischen Schlaffragmentation und der Ausprägung kognitiver Defizite bei OSAS Patienten untersuchen. Dabei konnten verschiedene Autoren Zusammenhänge zwischen Parametern der Schlaffragmentation und kognitiven Störungen aufzeigen. Bedard et al. (1991) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Tagesmüdigkeit gemessen im MSLT und Aufmerksamkeitsdefiziten sowie Einschränkungen des verbalen Lernens. Cheshire et al. (1992) fanden Korrelationen zwischen der Arousalfrequenz sowie dem AHI und Defiziten im Block Design Test, einem Test der räumlich-visuelle Organisation und Problemlösungsstrategien untersucht. Der AHI korrelierte ebenfalls mit Defiziten in Einfachreaktionszeitaufgaben und im Digit Symbol Test, einem Test, der Aufmerksamkeit und visomotorische Koordination untersucht. Auch andere Autoren konnten Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern der Schlaffragmentation und kognitiven Defiziten herstellen. Aloia et al. (2002) untersuchten in einer Übersichtsarbeit elf Studien, die den Zusammenhang zwischen Apnoeparametern und der Ausprägung kognitiver Defizite genauer betrachteten und konnten zeigen, dass Parameter der Schlaffragmentation am ehesten mit Defiziten im Bereich von Aufmerksamkeit und Vigilanz sowie globalen kognitiven Funktionen korreliert war, was jedoch ebenso für Parameter der Hypoxämie zutraf. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass aus den ihnen vorliegenden Studienergebnissen keine konsistente Aussage zur Rolle von Schlaffragmentation und auch Hypoxie bei der Ausprägung kognitiver Defizite gemacht werden konnte. Ursachen dafür könnten die unterschiedlichen Parameter sein, die in den vorliegenden Studien zur Messung von Schlaffragmentation verwendet wurden wie beispielsweise der AHI, die Arousalfrequenz oder die Einschlaf latenz im MSLT ebenso wie die verschiedenen psychometrischen Tests, die unterschiedliche Bereiche kognitiver Funktionen untersuchen (vgl. 2.7.2.2 und 2.7.2.3).

---

## **2.9.2 Nächtliche Hypoxämie als Ursache kognitiver Defizite bei OSAS Patienten**

Als weitere Ursache für kognitive Defizite bei Schlafapnoepatienten werden die rezidivierenden nächtlichen Hypoxämien diskutiert. Es wird angenommen, dass es durch die rezidivierenden Sauerstoffunterversorgungen zu einer Schädigung neuronaler Hirnstrukturen kommt, was zu spezifischen Störungen bestimmter kognitiver Funktionen führt. Beebe und Gozal (2002) entwickelten ein Modell, in dem sie nächtliche Hypoxämien bei OSAS Patienten für eine Störung von Regenerationsprozessen im Präfrontalen Kortex verantwortlich machten, was in der Folge zu Störung exekutiver Funktionen führt (vgl. 2.7.1).

Verschiedene Autoren haben sich mit dem Zusammenhang zwischen nächtlicher Hypoxie und kognitiven Leistungen bei OSAS Patienten beschäftigt.

### **2.9.2.1 Nächtliche Hypoxämie und kognitive Leistungen bei OSAS Patienten**

Thomas et al. (2005) untersuchten eine Gruppe von OSAS Patienten im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen mit einer 2-back-Aufgabe, um das Arbeitsgedächtnis als exekutive Funktion zu beurteilen (vgl. 2.8.2.2.1). Sie unterteilten die Patientengruppe dabei in Patienten mit hypoxischen Ereignissen und Patienten ohne hypoxische Ereignisse (nächtliche Sauerstoffsättigung größer oder kleiner als 90 Prozent). In Ihrer Untersuchung konnten Thomas et al. (2005) zwar deutliche Defizite bei der Patientengruppe in den 2-back-Aufgaben im Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen nachweisen; die Patientengruppen mit und ohne nächtliche Hypoxie unterschieden sich jedoch in ihren Reaktionszeiten nicht signifikant voneinander. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass ein Zusammenhang zwischen dem Grad der nächtlichen Hypoxämie und der Ausprägung exekutiver Dysfunktionen anhand dieser Studie nicht hergestellt werden konnte. Eine Untersuchung des Einflusses von Müdigkeit oder Parametern der Schlaffragmentation auf Defizite in den Arbeitsgedächtnisaufgaben wurde in dieser Untersuchung nicht durchgeführt.

Cheshire et al. (1992) untersuchten den Einfluss von Parametern nächtlicher Sauerstoffsättigung bei OSAS Patienten auf die Ausprägung kognitiver Defizite. Kognitive Funktionen wurden dabei durch verschiedene psychometrische Tests untersucht wie beispielsweise Auditory Verbal Learning Test, National Adult Reading



Test, Trailmaking Test A und B und Paced Auditory Serial Addition Test. Eine differenzierte Untersuchung einzelner kognitiver Bereiche oder Teilbereiche erfolgte nicht. Die Autoren konnten zeigen, dass die niedrigste Sauerstoffsättigung im Schlaf mit Defiziten im Trailmaking Test A korreliert war ebenso wie mit Defiziten in einem Intelligenztest. Die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen korrelierte mit Defiziten im Simple Reaction Time Test. Es wurden jedoch ebenso Korrelationen zwischen Parametern der Schlaffragmentation und kognitiven Einschränkungen gefunden (vgl. 2.9.1.3). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass sowohl Hypoxie als auch Schlaffragmentation als Ursachen für kognitive Defizite bei OSAS Patienten in Betracht kommen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sowohl die Schwere der Schlaffragmentation, ausgelöst durch die rezidivierenden Arousals mit der dadurch bedingten erhöhten Tagesmüdigkeit, als auch die Häufung der nächtlichen Hypoxämien bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in der Vergangenheit mit dem Auftreten kognitiver Störungen bei OSAS Patienten in Verbindung gebracht werden konnten. Durch die große Heterogenität der verwendeten Testverfahren und die differierenden Korrelationsergebnisse lassen sich jedoch keine eindeutigen Aussagen bezüglich des Einflusses von nächtlicher Hypoxämie oder Schlaffragmentation und der damit verbundenen Tagesmüdigkeit auf kognitive Störungen bei OSAS Patienten treffen.

### **3. Fragestellung**

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine schlafbezogene Atemstörung an der etwa zwei bis vier Prozent der Bevölkerung zwischen 30 und 60 Jahren erkrankt sind (vgl. 2.3). Durch rezidivierende Apnoen und Hypopnoen während des Schlafes kommt es wiederholt zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut und konsekutiv zu einer Weckreaktion des Patienten, einem sogenannten Arousal (vgl. 2.4). Die damit verbundenen nächtlichen Atemregulationsstörungen (vgl. 2.5.1) und die Veränderungen des Schlafprofils (vgl. 2.5.2) führen zu einer Vielzahl von Folgeerkrankungen bei Schlafapnoe Patienten. Neben somatischen (vgl. 2.5.5) und psychischen (vgl. 2.5.4) Erkrankungen müssen hier vor allem eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit (vgl. 2.5.3) und kognitive Leistungseinschränkungen (vgl. 2.5.6)

genannt werden, die zu vielfältigen Einschränkungen im beruflichen und sozialen Alltag führen.

Die exakte Definition kognitiver Leistungseinschränkungen ist trotz zahlreicher Studien bisher noch nicht eindeutig gelungen (vgl. 2.7.1). Besonderes Interesse wurde dabei dem kognitiven Bereich der exekutiven Funktionen gewidmet (vgl. 2.7.1), da OSAS Patienten ein bestimmtes Muster kognitiver Störungen aufweisen („footprint“) (Beebe und Gozal, 2002, vgl. 2.7.1), das durch Funktionsstörungen exekutiver Funktionen erklärt werden könnte. Exekutive Funktionen werden dem Präfrontalen Kortex zugeordnet, einem Hirnbereich der durch nächtlichen Sauerstoffmangel und Schlaffragmentation in notwendigen Regenerationsprozessen gestört wird (vgl. 2.7.1), was in der Folge zu Funktionseinschränkungen führen könnte.

Durch die vorliegenden Studien ist eine genaue Definierung exekutiver Störungen bei OSAS Patienten jedoch nicht gelungen (vgl. 2.7.1, 2.7.1.1). Eine bisher nicht beantwortete Kernfrage ist hier, ob Störungen der exekutiven Funktionen durch Störungen basaler kognitiver Defizite ausgelöst werden oder ob es sich um isolierte Störungen in diesem kognitiven Bereich handelt.

Als eine Ursache für die widersprüchlichen Studienergebnisse wird hierbei die hohe Heterogenität der untersuchten Patientenstichproben, z.B. im Bezug auf die Schwere der Erkrankung oder die Auswahl der Kontrollgruppe, angesehen, was potenziell einen Einfluss auf die Ausprägung der beobachteten kognitiven Defizite nehmen könnte (vgl. 2.7.2.1). Weiterhin wurden in den bisherigen Studien Testverfahren verwendet, die häufig mehrere Bereiche einer kognitiven Funktion beanspruchen. Damit stellt sich das Problem bei der Untersuchung exekutiver Störungen, dass es nur bei wenigen verwendeten Testverfahren möglich ist, zwischen gestörten und nicht gestörten involvierten Teilprozessen zu differenzieren. In den einzelnen Testverfahren sind neben den „higher levels“ kognitiver Bereiche wie den exekutiven Funktionen auch Leistungen aus „lower levels“ wie beispielsweise Aufmerksamkeit oder Vigilanz notwendig, die bei gestörter Funktion eine Störung der „higher levels“ vortäuschen könnten (vgl. 2.7.2.3). Bisher sind nur wenige Testverfahren, die eine Differenzierung der einzelnen Teilprozesse erlauben, zur Untersuchung gestörter und nicht gestörter Teilprozesse bei OSAS Patienten verwendet worden wie beispielsweise der Digit Span forward und backward oder der Trailmaking Test A und B (vgl. 2.7.2.3).

Ein Untersuchungsverfahren, das ebenfalls zur Differenzierung gestörter und nicht gestörter Teilprozesse geeignet erscheint, ist das von Donders 1868 erstmals vorgestellte Reaktionszeiterlegungsparadigma. Donders geht dabei von unabhängigen, seriellen Teilprozessen kognitiver Verarbeitung aus, die sich nach Sanders, 1980, unterteilen lassen in Reizübertragung, Merkmalserkennung, Merkmalsregistrierung und -integration, Musterklassifikation, Antwortselektion, Programmierung und Vorbereitung der motorischen Reaktion und Ausführung der Bewegung (vgl. 2.8.1). Aus diesem Untersuchungsansatz lässt sich ein Untersuchungsprozedere mit verschiedenen Aufgaben entwickeln (Einfachreaktionsaufgabe, Diskriminationsaufgabe, Wahlreaktionsaufgabe) die jeweils gleiche kognitive Teilprozesse beanspruchen; für die Aufgaben 2 und 3 wird jedoch zusätzlich ein weiterer kognitiver Teilprozess notwendig. Unter der Annahme einer „diskreten Verarbeitung“ der Teilprozesse (Taylor, 1976, Miller 1982) ist es möglich, die mittleren Verarbeitungszeiten, gemessen als Reaktionszeit, voneinander zu subtrahieren und so die Dauer des nur in einer Aufgabe beanspruchten Teilprozesses zu schätzen (vgl. 2.8.1) und gleichzeitig die Funktionalität der einzelnen Teilprozesse unabhängig voneinander zu beurteilen. Um Prozesse exekutiver Funktionen mit Hilfe des Reaktionszeiterlegungsparadigmas zu untersuchen, muss dieses um eine Aufgabe, die exekutive Funktionen beansprucht, erweitert werden. Eine exekutive Funktion, die sich dafür hinreichend gut eignet, ist das Arbeitsgedächtnis. Arbeitsgedächtnisprozesse nehmen eine zentrale Rolle bei der aktiven Verarbeitung von Informationen ein (Baddeley, 2000), sodass eine Störung in diesem Bereich vielfältige kognitive Defizite bedingen kann (vgl. 2.8.2).

Nach einer Definition von Baddeley und Hitch (1974) und Baddeley (2000) kann das Arbeitsgedächtnis unterteilt werden in drei untergeordnete Subsysteme (phonologische Schleife, visuell-räumlicher Notizblock und episodischer Speicher) und eine übergeordnete zentrale Exekutive (vgl. 2.8.2.1). Durch das Zusammenspiel dieser vier Komponenten werden visuelle, akustische und sequenzielle Informationen für eine begrenzte Zeit gespeichert und zur Handlungsplanung „manipuliert“ (vgl. 2.8.2.1).

Ein unter anderem in der Schizophrenieforschung gut etabliertes Verfahren zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses sind N-back-Aufgaben. Sie machen einerseits eine parametrische Abstufung der Belastung von Arbeitsgedächtnisprozessen möglich durch eine Erhöhung des working memory

---

loads mittels Erhöhung des N (vgl. 2.8.2.2.1) und erlauben andererseits das Einfügen einer Kontrollaufgabe in das Untersuchungsprozedere, die die gleichen kognitiven Funktionen benötigt wie N-back-Aufgaben, jedoch ohne Arbeitsgedächtnisprozesse.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, kognitive Leistungen von Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe durch ein Testprozedere zu untersuchen, welches sowohl die Aufgaben des Reaktionszeitzerlegungsparadigmas als auch 2 N-back-Aufgaben mit  $N = 1$  und  $N = 2$  beinhaltet. Bei spezifischer Einschränkung von Arbeitsgedächtnisleistungen als Teilprozess exekutiver Funktionen kann bei der Patientengruppe im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe ein schlechteres Ergebnis in den N-back-Tasks erwartet werden, während die anderen Aufgaben, die keine Arbeitsgedächtnisprozesse erfordern, keine Beeinträchtigung aufweisen sollten. Finden sich bereits in den Aufgaben, die basale kognitive Prozesse voraussetzen, Einschränkungen, soll untersucht werden, ob diese Defizite sich auf einzelne Teilbereiche beschränken lassen oder in allen Bereichen zu finden sind. Weiterhin soll geprüft werden, ob Defizite in Arbeitsgedächtnisprozessen abhängig von der Höhe des working memory loads sind. Hier würde erwartet werden, dass sich mit Zunahme der Arbeitsgedächtnisbeanspruchung in der Patientengruppe auch die Defizite in den Arbeitsgedächtnisaufgaben akzentuieren.

Eine Frage die in der Schlafapnoeforschung ebenfalls für heterogene Studienergebnisse sorgt, ist die Frage nach der Ursache der kognitiven Defizite bei OSAS Patienten. Einige Autoren betrachten die Schlaffragmentation und die damit verbundene Tagesmüdigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe als Hauptursache kognitiver Defizite (vgl. 2.9.1.3), während andere Autoren die nächtlichen Hypoxämien für die kognitiven Leistungsdefizite verantwortlich machen (vgl. 2.9.2.1). In Studien konnte gezeigt werden, dass Schlafentzug bei gesunden Personen zu Defiziten in Arbeitsgedächtnisaufgaben führt, verbunden mit einer verminderten Aktivität des präfrontalen Kortex (vgl. 2.9.1.1). Auch nach Schlaffragmentation zeigten gesunde Probanden Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben ebenso wie eine deutlich erhöhte Tagesmüdigkeit, gemessen durch den MSLT, wobei die Einschlaf latenz signifikant mit der Arousalfrequenz korreliert war (vgl. 2.9.1.2). Durch Untersuchungen bei Schlafapnoepatienten zu dieser Frage konnten bisher keine eindeutigen

---

Ergebnisse erzielt werden, was möglicherweise in der Heterogenität der verwendeten Testverfahren und Korrelationsparameter begründet liegt.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, zu überprüfen, welche Rolle Müdigkeit als Ursache kognitiver Defizite spielt. Dafür soll sowohl die subjektive Müdigkeit mithilfe des Stanford Sleepiness Scale (vgl. 2.5.3.2) als auch die objektive Müdigkeit, gemessen durch die Einschlaf latenz im MSLT (vgl. 2.5.3.1.1) ermittelt werden. Da es erwiesen ist, dass sowohl kognitive Leistungen als auch Tagesmüdigkeit zirkadianen Schwankungen unterliegen (Blatter et al., 2005), sollen die kognitiven Tests jeweils mit Messung der objektiven und der subjektiven Tagesmüdigkeit an unterschiedlichen Tageszeitpunkten durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob Veränderungen der Tagesmüdigkeit zu einer Änderung kognitiver Leistungen führen. Zusätzlich wurde untersucht, ob der Grad der nächtlichen Hypoxie einen Einfluss auf kognitive Defizite ausübt.

Die Fragen, die in der folgenden Arbeit untersucht werden sollen, lassen sich wie folgt formulieren:

- 1) Lassen sich für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe Leistungsdefizite in Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis als exekutive Funktion beanspruchen, nachweisen?
- 2) Können Defizite erst bei steigender Belastung des Arbeitsgedächtnisses durch Erhöhung des working memory loads (Erhöhung des N) nachgewiesen werden oder treten sie bereits bei niedrigem working memory load auf?
- 3) Wenn sich Leistungsdefizite des Arbeitsgedächtnisses finden lassen, inwieweit sind diese tatsächlich auf Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen zurückzuführen oder durch Defizite in basalen, ebenfalls bei der Aufgabenbearbeitung involvierten Teilprozessen erklärbar, d.h. lassen sich Leistungsminderungen auf einzelne gestörte Teilprozesse eingrenzen, die von anderen, nicht gestörten Teilprozessen abgegrenzt werden können?

- 
- 4) Inwieweit stehen beobachtete kognitive Defizite mit dem Ausmaß der Tagesmüdigkeit in Beziehung? Da Tagesmüdigkeit eine zirkadiane Rhythmik aufweist, werden sowohl objektive als auch subjektive Tagesmüdigkeit an mehreren verschiedenen Tageszeitpunkten in Verbindung mit kognitiven Leistungen gemessen.
  - 5) Inwieweit lassen sich kognitive Defizite mit dem Grad der nächtlichen Hypoxie in Beziehung setzen?

## **4. Methodik**

### **4.1 Stichprobe**

In der vorliegenden Untersuchung wurden 20 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe sowie zehn schlafgesunde Kontrollpersonen untersucht.

Alle Personen wurden vor der Teilnahme über die Ziele und den Ablauf der Untersuchung informiert und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

#### **4.1.1 Das Patientenkollektiv**

Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 20 Patienten mit einer neu diagnostizierten obstruktiven Schlafapnoe der Medizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Giessen. Die Diagnose einer Schlafapnoe war auf der Basis einer stationären polysomnographischen Untersuchung im Schlaflabor der Medizinischen Klinik erfolgt. Bei allen Patienten wurde eine obstruktive Schlafapnoe mit einem RDI (respiratory disturbance index) von 20 oder mehr mittels Polysomnographie festgestellt. Der mittlere RDI wurde mit  $57.9$  (SD ( $\pm$ )  $20.2$ ) gemessen und die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung betrug  $91.3 \pm 3.6$ . Im Mittel wurden  $378.9 \pm 120.9$  Sättigungsabfälle registriert bei  $62.7 \pm 19.7$  Sättigungsabfällen pro Stunde. Es wurden 19 Männer und eine Frau bei der Untersuchung erfasst. Das mittlere Alter der Patientengruppe betrug  $53.4 \pm 10.5$  Jahre. Das Patientenkollektiv bestand ausschliesslich aus Rechtshändern. Die Händigkeit wurde durch den Händigkeitstest

---

nach M. Annett (1967) ermittelt. Keiner der Patienten litt an einer anderen schlafmedizinischen Erkrankung oder wurde bereits aufgrund obstruktiver Schlafapnoe behandelt.

Die Diagnose der obstruktiven Schlafapnoe erfolgte durch eine Polysomnographie unter stationären Bedingungen. Es wurden eine Blutgasanalyse, ein EKG und ein Lungenfunktionstest durchgeführt.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter einer schweren kardio-pulmonalen Erkrankung, einer malignen Erkrankung oder einer Erkrankung litten, die zu Tagesmüdigkeit führt, ebenso wie Patienten, die zentral wirksame Medikamente einnahmen.

#### **4.1.2 Das Kollektiv der Kontrollprobanden**

Als Kontrollprobanden wurden zehn gesunde Personen rekrutiert, die nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand mit der Patientenstichprobe gematcht wurden. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe betrug  $53.6 \pm 10.5$  Jahre. Im Bezug auf das Alter waren die Personen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe damit vergleichbar (unabhängiger t-Test :  $t = 0.04$ ,  $p = .969$ ). Die Kontrollgruppe bestand aus acht Männern und zwei Frauen. Alle Probanden waren Rechtshänder, was ebenfalls mit dem Händigkeitstest nach M. Annett, 1967 überprüft wurde. Für die Kontrollprobanden wurden die gleichen Ausschlusskriterien verwendet wie für die Patientenstichprobe. Zusätzlich wurde das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe mittels einer polysomnographischen Untersuchung ausgeschlossen.

#### **4.2 Allgemeiner Untersuchungsablauf**

In der vorliegenden Untersuchung wurde subjektive und objektive Tagesmüdigkeit der Probanden und der Patienten zusammen mit ihrer Leistung in verschiedenen kognitiven Aufgaben untersucht. An vier über den Tag verteilten Zeitpunkten bearbeiteten die Probanden die Kognitionsaufgaben. Im Anschluss füllten sie einen Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Müdigkeit aus. Daran schloss sich zur Bestimmung der objektiven Tagesmüdigkeit eine maximal 20-minütige polysomnographische Ableitung im Sinne eines MSLT an. Die Untersuchungen zur Erfassung der Tagesmüdigkeit und der kognitiven Leistung fanden in den Räumen

---

des Schlaf- und Kognitionslabors des Zentrums für Psychiatrie, Justus-Liebig-Universität Giessen statt.

### **4.3 Erfassung der kognitiven Leistungen**

Die kognitiven Leistungen wurden mit Hilfe eines Reaktionszeitzerlegungsparadigmas durchgeführt (vgl. 2.8.1). Zusätzlich wurden N-back-Aufgaben zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen als Teilbereich exekutiver Fähigkeiten, sowie eine Aufgabe, die Vigilanzfunktionen beinhaltet, verwendet.

#### **4.3.1 Kognitive Aufgaben**

Das Reaktionszeitzerlegungsparadigma bestand aus sechs Aufgaben und dauerte etwa 60 Minuten. Jede der sechs Aufgaben war vergleichbar gestaltet, d.h. die verwendeten Stimuli und die geforderte motorische Reaktion waren in allen Aufgaben vergleichbar. Durch die Instruktion wurden jedoch innerhalb dieses vergleichbaren Untersuchungssettings jeweils unterschiedliche kognitive Prozesse in den einzelnen Aufgaben angesprochen.

##### **4.3.1.1 Allgemeines Untersuchungssetting**

In jeder Aufgabe wurden jeweils zwei Stimulustypen in pseudorandomisierter Reihenfolge ( $N = 60$ , 50 % Auftretenswahrscheinlichkeit) präsentiert.

Die Patienten saßen zur Bearbeitung der Aufgaben in einem abgedunkelten Raum vor einem Computerbildschirm (Entfernung zum Bildschirm 1,5 Meter).

Die Probanden lösten die Aufgaben mit Hilfe eines Graphik-Tablets (WACOM, Ultrapad III). Die Bewegungen eines Stiftes auf dem Graphik-Tablet wurden durch Bewegungen eines Cursors auf dem Bildschirm angezeigt. Die Abtastrate für die Stiftbewegungen betrug 200 Hz.

Im unteren Bereich des Bildschirms befand sich das Startfeld. Um die Darbietung des nächsten Reizes zu starten, musste der Cursor auf dieses Startfeld positioniert werden. Durch ein langsames Anfahren des Startfeldes konnten die Patienten die Geschwindigkeiten der Aufgabe ihren jeweiligen Fähigkeiten anpassen. Nach



Erreichen des Startfeldes wurde der nächste Reiz mit einer variablen Latenz von zwei bis vier Sekunden präsentiert. Die Patienten wurden instruiert, so schnell wie möglich zu reagieren, indem sie den Cursor auf ein oberhalb des Startfeldes gelegenes Zielfeld bewegten. Start- und Zielfeld sowie Cursor waren kontinuierlich auf dem Bildschirm zu sehen. Die Antwort auf den dargebotenen Stimulus, das heißt das Bewegen des Cursors vom Startfeld auf das Zielfeld musste innerhalb von vier Sekunden begonnen werden. Ein langsamerer Reaktionsbeginn wurde als Fehler bewertet.

#### **4.3.1.2 Aufgabentypen**

Als Aufgabentypen zur Untersuchung elementarer kognitiver Prozesse wurden drei Aufgaben eines Reaktionszeiterlegungsparadigmas verwendet (Einfachreaktionsaufgabe, Stimulusdiskriminationsaufgabe und Wahlreaktionsaufgabe, vgl. 2.8.1). Arbeitsgedächtnisfunktionen als eine Domäne exekutiver Funktionen wurden durch zwei N-back-Aufgaben (vgl. 2.8.2.2.1) untersucht, wobei durch eine Erhöhung des N eine Erhöhung der Arbeitsgedächtnisbelastung in der zweiten N-back-Aufgabe eingebracht wurde. Zur Erfassung von Vigilanz als einer basalen kognitiven Funktion wurde eine Modifikation der Wahlreaktionsaufgabe mit einer unterschiedlichen Auftretenswahrscheinlichkeit für die beiden Reiztypen in das Untersuchungsprozedere integriert. Abb. 4.1 gibt einen Überblick über die verwendeten Aufgaben.

##### **4.3.1.2.1 Einfachreaktionsaufgabe (SRT)**

In der Einfachreaktionsaufgabe (vgl. Abb.4.1a) wurden die Probanden aufgefordert, bei jedem Reiz unabhängig vom Reiztyp den Cursor so schnell wie möglich und auf direktem Weg auf das Zielfeld zu bewegen.

Zur Lösung dieser Aufgabe werden nach Sanders (1980) die kognitiven Subprozesse der Reizübertragung, der Merkmalserkennung, der Vorbereitung der motorischen Bewegung und deren Ausführung benötigt.

---

#### **4.3.1.2.2 Stimulusdiskriminationsaufgabe (SDT)**

In der Diskriminationsaufgabe (vgl. Abb.4.1b) sollte der Cursor nur nach Auftreten von Reizen eines Reiztypes auf das Zielfeld bewegt werden. Reize des jeweils anderen Stimulustyps sollten ignoriert werden.

Zur Lösung dieser Aufgabe werden zusätzlich zu den in der Einfachreaktionsaufgabe beanspruchten kognitiven Subprozessen Prozesse der Stimulusdiskrimination oder Musterklassifikation (Sanders, 1980) beansprucht (vgl. 2.8.1). Durch Subtraktionsbildung zwischen den Reaktionszeiten der Diskriminationsaufgabe und der Einfachreaktionsaufgabe lässt sich der Zeitbedarf für den Ablauf dieses zusätzlich in der Stimulusdiskriminationsaufgabe beanspruchten kognitiven Teilprozesses schätzen.

#### **4.3.1.2.3 Wahlreaktionsaufgabe (CRT)**

In der Wahlreaktionsaufgabe (vgl. Abb.4.1c) wurden zwei Zielfelder mit jeweils gleichem Abstand zum Startfeld gezeigt. Die Zielfelder waren entsprechend den beiden verwendeten Stimulustypen beschriftet. Der Proband sollte je nach Reiztyp mit dem Cursor in das entsprechende Zielfeld fahren. Für diese Aufgabe wird im Vergleich mit der Stimulusdiskriminationsaufgabe zusätzlich der kognitive Prozess der Antwortselektion notwendig. Die Dauer dieses Teilprozesses lässt sich durch Subtraktion der Reaktionszeit der Stimulusdiskriminationsaufgabe von der Wahlreaktionsaufgabe schätzen. Dieser Aufgabentyp dient als Kontrollaufgabe für die N-back-Aufgaben, da sie einer 0-back-Aufgabe entspricht.

#### **4.3.1.2.4 Vigilanzaufgabe (CRT-vig)**

Die Vigilanzaufgabe (vgl. Abb.4.1d) zeigte das gleiche Design wie die Wahlreaktionsaufgabe. Insgesamt wurden jedoch 120 Reize mit unterschiedlicher Reizhäufigkeit gezeigt. Dabei betrug die Auftretenswahrscheinlichkeit für Stimuli eines Reiztypes 15 %, während sie für den anderen Reiztyp bei 85 % lag. Zusätzlich zu den in der Wahlreaktionsaufgabe beanspruchten Teilprozessen waren durch die Unterscheidung zwischen seltenem und häufigem Reiz Vigilanzfunktionen notwendig. Der Zeitbedarf für diese Vigilanzprozesse konnte durch Subtraktion der

---

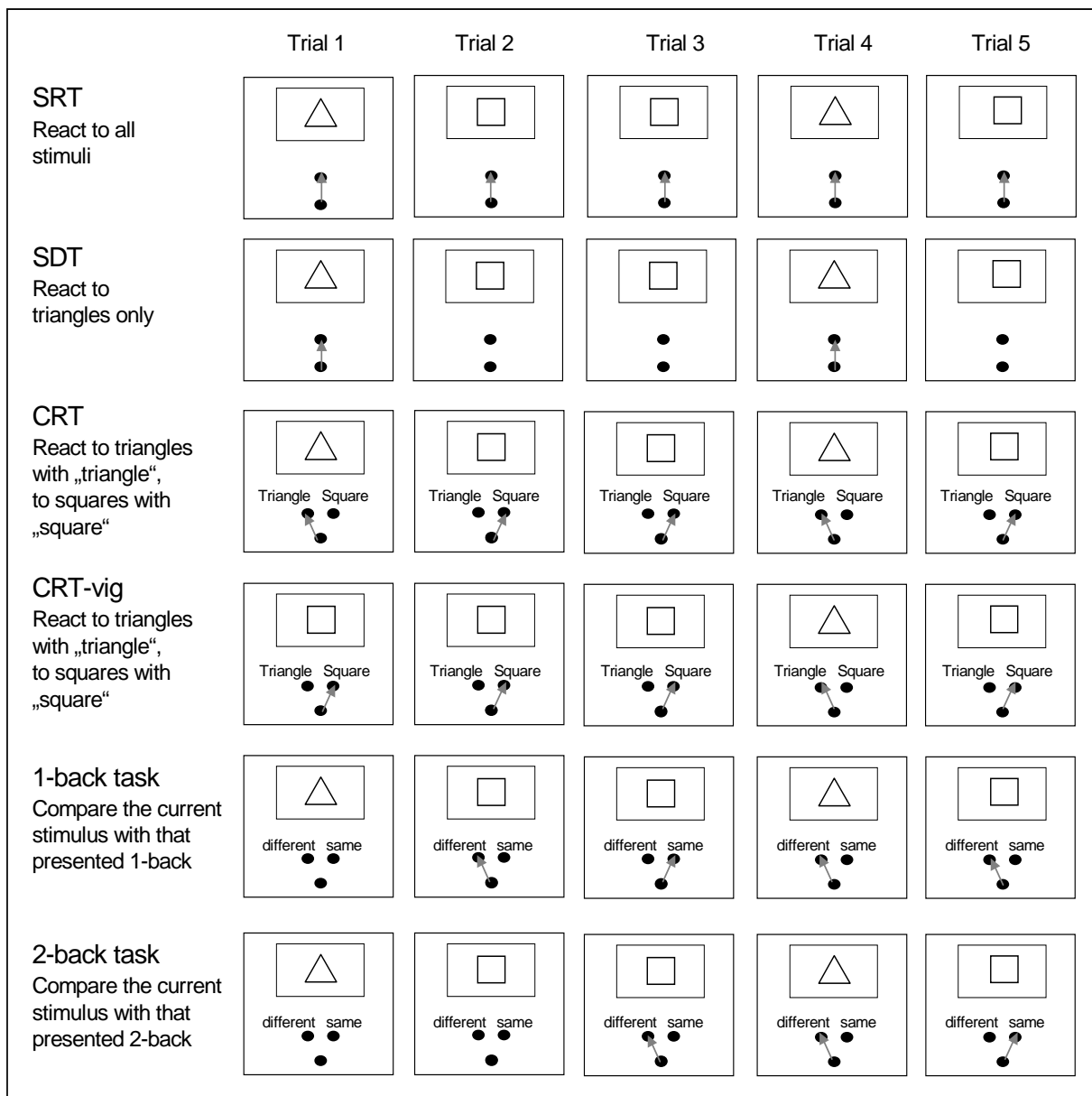
Reaktionszeiten der Wahlreaktionsaufgabe und der Vigilanzaufgabe geschätzt werden.

#### **4.3.1.2.5 1-Back-Aufgabe**

In der 1-Back-Aufgabe (vgl. Abb.4.1e) wurden ebenfalls zwei Zielfelder präsentiert, die mit G für gleich und mit V für verschieden benannt waren. Der Proband sollte jetzt jeden Reiz mit dem vorhergehenden vergleichen und entscheiden, ob der aktuell präsentierte Stimulus und der vorher präsentierte, d.h. der Stimulus 1-back, gleich oder verschieden sind und entsprechend den Cursor auf das Zielfeld für gleiche oder verschiedene Reizmodalität bewegen. Bei dieser Aufgabe werden Arbeitsgedächtnisprozesse als exekutive Funktion involviert (vgl. 2.8.2.2.1). Die Dauer dieser Prozesse kann durch Subtraktion der Reaktionszeit in der Wahlreaktionsaufgabe von der 1-back-Aufgabe geschätzt werden.

#### **4.3.1.2.6 2-Back-Aufgabe**

In der 2-Back-Aufgabe (vgl. Abb. 4.1f) sollte jeder Reiz mit dem vorletzten Reiz verglichen werden und der Cursor ebenfalls auf das entsprechende Zielfeld für gleiche oder verschiedene Reizmodalität bewegt werden. Im Vergleich zur 1-back-Aufgabe wird hier der working memory load erhöht (vgl. 2.8.2.2.1). Sowohl die Anzahl der Informationen, die im Arbeitsgedächtnis unter Berücksichtigung der zeitlichen Reihenfolge gespeichert werden müssen, als auch die Anzahl der Manipulationsfunktionen zur Aktualisierung und Sortierung des Arbeitsspeichers werden erhöht.



**Abbildung 4.1:** Schematische Darstellung der einzelnen Aufgaben des Reaktionszerlegungsparadigmas anhand der visuellen Reizmodalität.

### 4.3.2 Messzeitpunkt

Die kognitiven Untersuchungen mit den sechs Aufgabentypen wurden an vier Messzeitpunkten wiederholt durchgeführt. Von diesen vier Untersuchungszeitpunkten waren zwei während des vormittags (10 Uhr, 12 Uhr) und zwei am Nachmittag (14 Uhr und 16 Uhr) angesiedelt.

---

### **4.3.3 Stimulusmodalität**

Als Stimuli wurden Ton- oder Lichtreize verwendet. Jede Stimulusmodalität wurde pseudorandomisiert jeweils einmal am Vormittag und einmal am Nachmittag dargeboten. Die visuellen Stimuli bestanden aus Dreiecken und Vierecken.

Diese wurden im oberen Bereich eines 17“ Computerbildschirms innerhalb eines markierten Feldes präsentiert. Die Stimuluspräsentationsdauer betrug 50 ms.

Die akustischen Stimuli wurden über einem im Raum befindlichen Lautsprecher vorgespielt (80 dB, 100 ms Stimuluspräsentationsdauer). Dabei wurden hohe Töne mit 2000 Hz und tiefe Töne mit 1000 Hz eingesetzt.

Die Zielreize für die Stimulusdiskriminationsaufgabe waren dabei die Dreiecke bzw. die hohen Töne. Dreieck bzw. hoher Ton wurden in der modifizierten Form der Wahlreaktionsaufgabe mit 15 % Wahrscheinlichkeit präsentiert, während Viereck, bzw. tiefer Ton mit 85 % Wahrscheinlichkeit dargeboten wurden.

Zur Kontrolle von Übungs- und Ermüdungseffekten wurden sowohl die Reihenfolge der sechs Aufgabentypen innerhalb einer kognitiven Testung wie auch die Abfolge der Kognitionsuntersuchungen mit akustischer und visueller Stimulusmodalität über die Probanden hinweg permutiert.

### **4.3.4 Abhängige Variablen**

Als abhängige Variable wurden die Akkuratheit der Aufgabenlösung und der Zeitbedarf erfasst.

Als Maß für die Akkuratheit der Aufgabenlösung wurde der Anteil korrekt beantworteter Reize an der Gesamtstimuluszahl pro Aufgabe verwendet. Die Antwort auf einen Reiz wurde als falsch bewertet, wenn das Zielfeld gar nicht oder nicht des Reiztypes entsprechend angefahren wurde.

Als Maß für den Zeitbedarf der Aufgabenlösung wurde die Reaktionszeit (RT) gemessen. Diese war definiert als das Zeitintervall zwischen der Präsentation des Reizes und dem Erreichen des Zielfeldes. In die Berechnung der Reaktionszeit gingen nur korrekte Reaktionen ein. Pro Proband und Aufgabe wurde aus den korrekten Reaktionszeiten der Median bestimmt.

#### 4.3.4.1 Versuchsplan

Zusammen mit dem Gruppierungsfaktor ergibt sich aus den drei unabhängigen Variablen ein vierfaktorielles Versuchsdesign (vgl. Tabelle 4.1) mit dem unabhängigen Faktor Gruppenzugehörigkeit (2-stufig, Patientengruppe vs. Kontrollgruppe) und den Messwiederholungsfaktoren Messzeitpunkt (2-stufig, Tageszeit Vormittag vs. Nachmittag), Reizmodalität (2-stufig, Stimulusmodalität akustische Reize vs. visuelle Reize) und dem Aufgabentyp (6-stufig, Einfachreaktionsaufgabe vs. Stimulusdiskriminationsaufgabe vs. Wahlreaktionsaufgabe vs. Vigilanzaufgabe vs. 1-back-Aufgabe vs. 2-back-Aufgabe).

**Tabelle 4.1:** Versuchsplan zur Auswertung der kognitiven Variable

	OSAS				Kontrollprobanden			
	Stimulusmodalität akustisch		Stimulusmodalität visuell		Stimulusmodalität Akustisch		Stimulusmodalität visuell	
	Vor- mittag	Nach- mittag	Vor- mittag	Nach- mittag	Vor- mittag	Nach- Mittag	Vor- mittag	Nach- mittag
SRT								
SDT								
CRT								
CRT-vig								
1-back								
2-back								

#### 4.4 Erfassung der Tagesmüdigkeit

Parallel zu den Kognitionsuntersuchungen wurden auch an jedem Messzeitpunkt die subjektive und objektive Tagesmüdigkeit erfasst.

---

#### **4.4.1 Objektive Tagesmüdigkeit**

Nach der Durchführung der Kognitionsmessungen wurde unmittelbar im Anschluss ein MSLT durchgeführt. Dieser wurde entsprechend dem Standardprozedere nach Carskadon et al. (1986) durchgeführt.

##### **4.4.1.1 Durchführung des MSLT**

Der MSLT wurde in einem abgedunkelten, schallisolierten Raum durchgeführt. Die Probanden legten sich in bequemer Straßenkleidung ins Bett.

Im Rahmen der polysomnographischen Ableitung wurde EEG an den Positionen C3, C4, Fz, Cz, Pz und Oz des 10-20iger Systems gemessen. Zusätzlich wurden Augenbewegungen (Elektrooculogramm) und Muskeltonus (Elektromyogramm bilateral über dem M. masseter) sowie die Herzaktivität (Elektrokardiogramm) registriert. Die Ableitung erfolgte entsprechend den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968).

Vor jeder Ableitung wurde zunächst eine kurze Bioeichung durchgeführt, das heißt die Probanden wurden in standardisierter Weise dazu aufgefordert, unter anderem mehrmals die Augen zu schliessen und zu öffnen und mit den Augen zu kreisen und zu blinzeln. Die Bioeichung diente hier zur Überprüfung der verschiedenen Messkanäle vor Start der eigentlichen Untersuchung. Unmittelbar vor dem Löschen des Lichtes wurden die Patienten standardisiert aufgefordert: „Bitte liegen Sie ruhig und entspannt, schliessen Sie die Augen und versuchen Sie einzuschlafen“. Die Ableitungsdauer betrug maximal 20 Minuten.

##### **4.4.1.2 Abhängige Variablen**

Als abhängige Variable wurde die Einschlaf latenz verwendet. Die Einschlaf latenz ist definiert als Zeitdauer zwischen Löschen des Lichtes und der ersten Epoche (30s-Intervall) eines Schlafstadium (Stadium 1, 2, 3, 4 oder REM). Die Auswertung des MSLT erfolgte nach den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968).

#### 4.4.1.2.1 Versuchsplan

Die Auswertung der Tagesmüdigkeit erfolgt unter zwei verschiedenen Aspekten. Zunächst interessiert, inwieweit sich die Tagesmüdigkeit zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden abhängig vom Messzeitpunkt unterscheidet. Für diese Fragestellung ergibt sich aus dem Gruppierungsfaktor (Patientengruppe vs Kontrollgruppe) und der unabhängigen Variablen Messzeitpunkt (11:00 vs 13:00 vs 15:00 vs 17:00) ein zweifaktorielles Versuchsdesign (vgl. Tabelle 4.2).

**Tabelle 4.2:** Versuchsplan zur Auswertung von Unterschieden der objektiven Müdigkeit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe abhängig vom Messzeitpunkt

	OSAS	Kontrollprobanden
MSLT 11:00		
MSLT 13:00		
MSLT 15:00		
MSLT 17:00		

Darüber hinaus interessiert, inwieweit sich Unterschiede in der Tagesmüdigkeit zu den Messzeitpunkten der Kognitionsuntersuchungen beobachten lassen. Zu diesem Zweck wird die Tagesmüdigkeit zusätzlich analog dem Vorgehen bei den Kognitionsuntersuchungen in einem dreifaktoriellen Versuchsplan analysiert (vgl. Tabelle 4.3). Dabei werden die Einschlaf latenzen entsprechend der Permutation in der Abfolge der Kognitionsuntersuchungen mit visuellem und akustischem Stimulusmaterial auf die Stufen des Messwiederholungsfaktors Stimulusmodalität sortiert.

**Tabelle 4.3:** Versuchsplan zur Auswertung von Unterschieden der objektiven Müdigkeit zu den Zeitpunkten der Kognitionsuntersuchung

	OSAS		Kontrollprobanden	
	Stimulusmodalität akustisch	Stimulusmodalität visuell	Stimulusmodalität akustisch	Stimulusmodalität visuell
Vormittag				
Nachmittag				



---

#### **4.4.2 Erfassung der subjektiven Tagesmüdigkeit**

Vor und nach jedem MSLT wurde die subjektive Tagesmüdigkeit erfasst. Dazu bewerteten die Probanden den Grad ihrer Tagesschläfrigkeit mit dem Stanford Sleepiness Scale (SSS). Der Stanford Sleepiness Scale (SSS, Hoddes et al., 1972) ist ein Fragebogen, bei dem der Patient aus sieben verschiedenen Möglichkeiten seine aktuelle Bereitschaft einzuschlafen, auswählen kann. Die sieben Schläfrigkeitsstufen, die angekreuzt werden können, entsprechen den Skalenwerten.

##### **4.4.2.1 Abhängige Variablen**

Als abhängige Variable wird der Skalenwert des SSS verwendet. Ein Wert von sieben gibt die maximal erreichbare Müdigkeit an, ein Skalenwert von eins die minimal Müdigkeit.

##### **4.4.2.1.1 Versuchsplan**

Die Auswertung der subjektiven Tagesmüdigkeit erfolgt analog der objektiven Tagesmüdigkeit unter zwei verschiedenen Aspekten.

Zunächst interessiert, inwieweit sich die subjektive Tagesmüdigkeit zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden abhängig vom Messzeitpunkt unterscheidet und ob sich diese Werte vor der Tagschlafableitung von denen nach der Tagschlafableitung unterscheiden. Für diese Fragestellung ergibt sich aus dem Gruppierungsfaktor (OSAS-Patienten vs. gesunde Kontrollprobanden) und der unabhängigen Variablen „Tageszeit“ (11:00, 13:00, 15:00 und 17:00 Uhr) sowie dem Messzeitpunkt in Relation zur Tagschlafableitung (vor/nach Tagschlafableitung) ein dreifaktorielles Versuchsdesign (vgl. Tabelle 4.4).

**Tabelle 4.4:** Versuchsplan zur Auswertung von Unterschieden der subjektiven Müdigkeit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe abhängig vom Messzeitpunkt

	OSAS		Kontrollprobanden	
	vor MSLT	Nach MSLT	vor MSLT	nach MSLT
SSS 11:00				
SSS 13:00				
SSS 15:00				
SSS 17:00				

Darüber hinaus interessiert, inwieweit sich Unterschiede in der subjektiven Tagesmüdigkeit zu den Messzeitpunkten der Kognitionsuntersuchungen beobachten lassen. Dabei werden die SSS-Skalenwerte aus den Messungen vor dem MSLT entsprechend der Permutation in der Untersuchung der objektiven Tagesmüdigkeit im MSLT mit visuellem und akustischem Stimulusmaterial auf die Stufen des Messwiederholungsfaktors Stimulusmodalität sortiert.

Zu diesem Zweck wird die Tagesmüdigkeit zusätzlich in einem dreifaktoriellen Versuchsplan analysiert (vgl. Tabelle 4.5).

**Tabelle 4.5:** Versuchsplan zur Auswertung von Unterschieden der subjektiven Müdigkeit zu den Zeitpunkten der Kognitionsuntersuchung

	OSAS				Kontrollprobanden			
	Stimulusmodalität akustisch		Stimulusmodalität visuell		Stimulusmodalität akustisch		Stimulusmodalität visuell	
	vor mittag	nach mittag	vor mittag	nach mittag	vor mittag	nach mittag	vor mittag	nach mittag
vor MSLT								
nach MSLT								

---

## **4.5 Zusatzvariablen**

Aus der Literatur ist bekannt, dass man bei OSAS Patienten häufig depressive Symptome sowie eine erhöhte Angstsymptomatik, begleitet von einer verminderten Lebensqualität, beobachten kann. Da bekannt ist, dass derartige Symptome Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben können, wurde die Schwere von depressiven Symptomen, Angst und Lebensqualität zusätzlich erhoben.

### **4.5.1 Erfassung von Angst**

Der STAI (State-Trait-Angstinventar) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung von situationsabhängigen (State) sowie situationsüberdauernden (Trait) Aspekten von Angst und wurde 1970 von Spielberger et al. entwickelt. Skala X1, die in dieser Studie verwendet wurde, erfasst Angst als Zustand (zeit- und situationsgebundene Angstintensität, State-Angst). Sie enthält 20 als Ich-Aussagen formulierte Feststellungen, die sich auf das gegenwärtige Erleben der Probanden beziehen und auf einer 4-stufigen Intensitätsskala beantwortet werden müssen. Die Intensitäten reichen hierbei von „überhaupt nicht“ (Punktwert 1) bis „sehr“ (Punktwert 4). Zehn Aussagen sind in Richtung Angst und zehn Aussagen in Richtung Abwesenheit von Angst formuliert. Dabei ergibt sich ein Summenwert zwischen dem Minimalwert 20 und dem Maximalwert 80. Hohe Summenwerte zeigen eine hohe Intensität des aktuellen Angstzustandes an. Die in Richtung Angstfreiheit gepolten Items werden vor der Summenbildung invertiert.

### **4.5.2 Erfassung von depressiven Symptomen**

Die Schwere depressiver Symptome wurde mit der Depressivitätsskala (D-S) von v. Zerssen, 1976 erfasst. Die D-S ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Einschätzung der subjektiven Intensität depressiver Verstimmtheit. Sie besteht aus 16 Items, die ausschließlich kognitive und affektive Symptome erfassen. Der Patient kann die Items mit jeweils einer von vier Antwortmöglichkeiten beantworten. Die verschiedenen Antwortmöglichkeiten pro Item haben einen Punktwert von 0 bis 3. Der Gesamtpunktwert als Summe der Punktwerte der einzelnen Items liegt also

zwischen 0 und 48. Je höher der Gesamtpunktwert ist, umso ausgeprägter wird der subjektive Grad depressiver Verstimmtheit des Patienten bewertet.

#### **4.5.3 Erfassung von Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des WHOQOL-BREF (WHO-Lebensqualitätsfragebogen in Kurzform), einem Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität, gemessen. Grundlage ist die Definition von Lebensqualität als individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation im Kontext des persönlichen Umfeldes.

Der Test besteht aus 26 Items, die die vier Dimensionen physisches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Umwelt erfassen. Zusätzlich wird ein Fragenkomplex zur allgemeinen Lebensqualität und zur allgemeinen Zufriedenheit mit Gesundheit integriert. Somit ergeben sich fünf verschiedenen Bereiche, die jeweils einen Punktwert ergeben und unabhängig voneinander betrachtet werden. Je höher der Gesamtpunktwert angegeben wird, desto höher wird die allgemeine Lebensqualität eingeschätzt. Die Bearbeitungszeit dauert etwa fünf bis zehn Minuten.

#### **4.6 Auswertung und statistische Analyse**

##### **4.6.1 Kognitive Leistungen**

Die statistische Analyse der kognitiven Leistungen erfolgt getrennt für den prozentualen Anteil korrekter Antworten und die Reaktionszeit (RT). Es wird entsprechend des Versuchsplans (vgl. 4.3.4.1) jeweils eine 2x2x2x6-Varianzanalyse (ANOVA) benutzt mit dem unabhängigen Faktor der Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe – Patientengruppe) und drei Messwiederholungsfaktoren: „Messzeitpunkt“ (2-stufig: vormittags – nachmittags), „Stimulusmodalität“ (2-stufig: akustische Reize – visuelle Reize) und „Aufgabentyp“ (6-stufig: Einfachreaktionsaufgabe – Diskriminationsaufgabe – Wahlreaktionsaufgabe – 1-Back-Aufgabe – 2-Back-Aufgabe – Vigilanzaufgabe).

Die Freiheitsgrade für Messwiederholungen wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Zur weiteren Beschreibung werden unabhängige und abhängige T-Tests

---

durchgeführt sowie die Zerlegung des varianzanalytischen Gesamtdesigns in Subdesigns.

Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine explorative Studie handelt, wird auf eine Adjustierung des alpha-Niveaus verzichtet.

#### **4.6.2 Objektive Tagesmüdigkeit**

Analog dem unter 4.4.1.2.1 beschriebenen Versuchsplan wird die Einschlaf latenz unter zwei verschiedenen Aspekten analysiert.

Zur Untersuchung zirkadianer Unterschiede in der objektiven Tagesmüdigkeit zwischen OSAS Patienten und gesunden Kontrollprobanden wird die Einschlaf latenz mit Hilfe einer 2x4-Varianzanalyse (ANOVA) analysiert mit dem unabhängigen Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ (2-stufig: Kontrollgruppe – Patientengruppe) und dem Messwiederholungsfaktor: „Messzeitpunkt“ mit vier Stufen (Ableitezeitpunkt: 11:00 - 13:00 - 15:00 – 17:00). Die Freiheitsgrade für Messwiederholungen wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Das Vorliegen von Unterschieden in der Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt der Kognitionsuntersuchung wird in einer zweiten Analyse mit Hilfe einer 2x2x2-Varianzanalyse (ANOVA) untersucht mit dem unabhängigen Faktor der Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe – Patientengruppe) und zwei Messwiederholungsfaktoren: „Messzeitpunkt“ (2-stufig: vormittags – nachmittags), und „Stimulusmodalität“ (2-stufig: akustische Reize – visuelle Reize) untersucht.

Zur weiteren Beschreibung werden unabhängige und abhängige T-Tests durchgeführt.

#### **4.6.3 Subjektive Tagesmüdigkeit**

Die subjektive Tagesmüdigkeit wird analog dem Vorgehen bei der objektiven Tagesmüdigkeit ausgewertet (vgl. 4.4.1.2.1). Analog dem unter 4.4.2.1.1 beschriebenen Versuchsplan wird der SSS-Wert unter zwei verschiedenen Aspekten analysiert.

Zur Untersuchung circadianer Unterschiede in der subjektiven Tagesmüdigkeit zwischen OSAS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden wird die Einschlaf latenz mit Hilfe einer 2x2x4-Varianzanalyse (ANOVA) analysiert mit dem unabhängigen

Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ (2-stufig: Kontrollgruppe – Patientengruppe) und dem Messwiederholungsfaktor: „Tageszeit“ mit vier Stufen (Ableitezeitpunkt 11:00 – 13:00 – 15:00 – 17:00) und „Messzeitpunkt“ mit zwei Stufen (vor MSLT - nach MSLT). Die Freiheitsgrade für Messwiederholungen wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Das Vorliegen von Unterschieden in der Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt der Kognitionsuntersuchung wird in einer zweiten Analyse mit Hilfe einer 2x2x2x2-Varianzanalyse (ANOVA) mit dem unabhängigen Faktor der Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe – Patientengruppe) und drei Messwiederholungsfaktoren: „Tageszeit“, (2-stufig: vormittags – nachmittags), „Stimulusmodalität“ (2-stufig: akustische Reize – visuelle Reize) und Messzeitpunkt (2-stufig: vor MSLT - nach MSLT) untersucht.

Zur weiteren Beschreibung werden unabhängige und abhängige T-Tests durchgeführt.

#### **4.7 Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen, Tagesmüdigkeit und Parametern der obstruktiven Schlafapnoe**

Die Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und Tagesmüdigkeit wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten analysiert. Um zu untersuchen, ob Unterschiede der kognitiven Leistungen der Patientengruppe mit dem Apnoe-Index oder der Sauerstoffsättigung zusammenhängen, wurde ein Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen dem RDI und der mittleren nächtlichen Sauerstoffsättigung der Patientengruppe und den Unterschieden in den kognitiven Leistungen berechnet. Die Tagesmüdigkeit wurde als Kovariate in die Auswertung einbezogen.

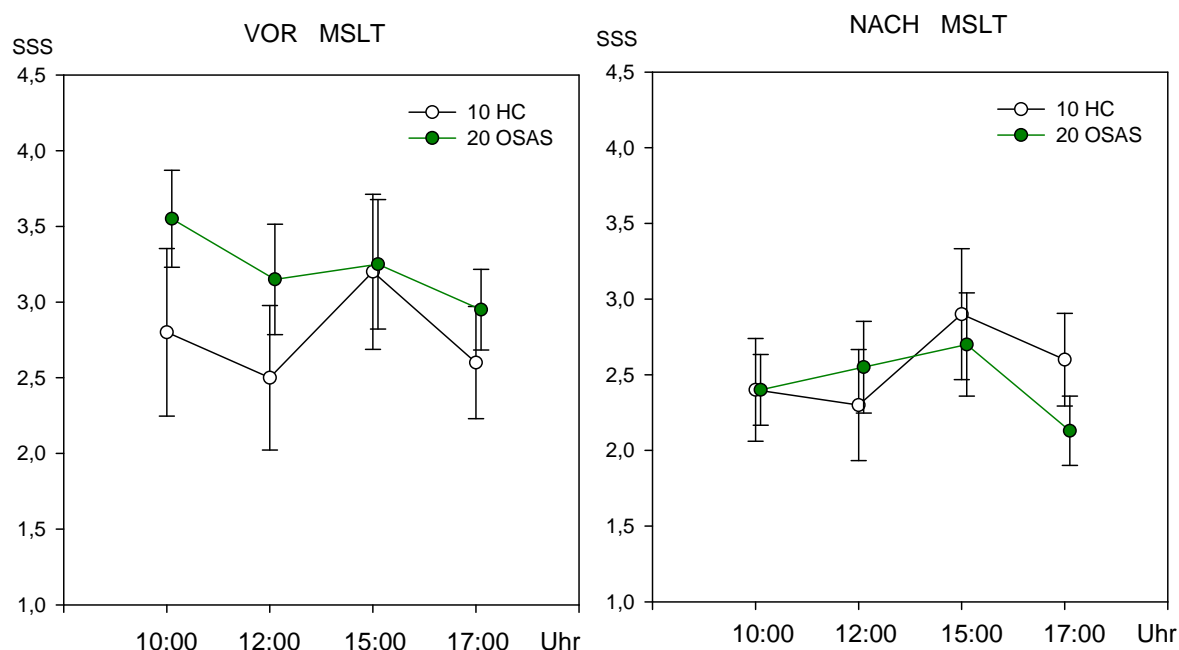
Diese Art der Datenanalyse erfordert viele verschiedene statistische Tests, sodass normalerweise eine Adjustierung des Alpha-Niveaus notwendig wäre. Aufgrund des explorativen Ansatzes der Untersuchung wurde jedoch auf diese Adjustierung verzichtet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Tagesmüdigkeit während des Tagesverlaufes

#### 5.1.1 Subjektive Tagesmüdigkeit

Die Mittelwerte und Standardfehler des SSS-Wertes sind in Abbildung 5.1.1 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung finden sich in Tabelle 5.1.1.



**Abbildung 5.1.1:** Mittelwerte und Standardfehler für den SSS-Wert bei OSAS-Patienten und ihren gesunden Kontrollprobanden zu den 4 Tageszeiten, erfasst vor (links) und nach (rechts) der Tagschlafableitung

Die subjektive Müdigkeit nach der Tagschlafuntersuchung ist niedriger als vor der Tagschlafuntersuchung ( $p=.001$ ). Diese Verbesserung der Tagesmüdigkeit nach dem MSLT ist bei den OSAS Patienten tendenziell deutlicher ausgeprägt als bei den gesunden Kontrollpersonen ( $p=.053$ ). Obwohl sich in den Mittelwerten Unterschiede zwischen der Stärke der subjektiv angegebenen Tagesmüdigkeit in Abhängigkeit von der Tageszeit mit höheren Werten am Morgen (11:00 Uhr) und Nachmittag (15:00

Uhr) andeuten, lassen sich diese statistisch nur als Tendenz absichern ( $p=.098$ ). Dieser Effekt ist vor allem in den subjektiven Müdigkeitseinschätzungen vor dem MSLT zu beobachten. Dennoch lassen sich Unterschiede zwischen den Tages-Messzeitpunkten nicht in Abhängigkeit von der Messung vor oder nach dem MSLT absichern ( $p=.411$ ). Vergleicht man beide Gruppen im SSS vor der Tagesschlafableitung (Abb.5.1.1 links), lassen sich keine Unterschiede in der subjektiven Müdigkeit zwischen der Patientengruppe und den gesunden Kontrollprobanden nachweisen (2x4-ANOVA SSS vor MSLT Haupteffekt „Gruppe“  $F(1,28)= 0.80, p=.380$ ). Ein Unterschied zwischen den Gruppen lässt sich auch nicht abhängig von der Tageszeit nachweisen (SSS vor MSLT Interaktion „Gruppe“ x „Tageszeit“:  $F(2,73)= 0.70, p=.538$ ).

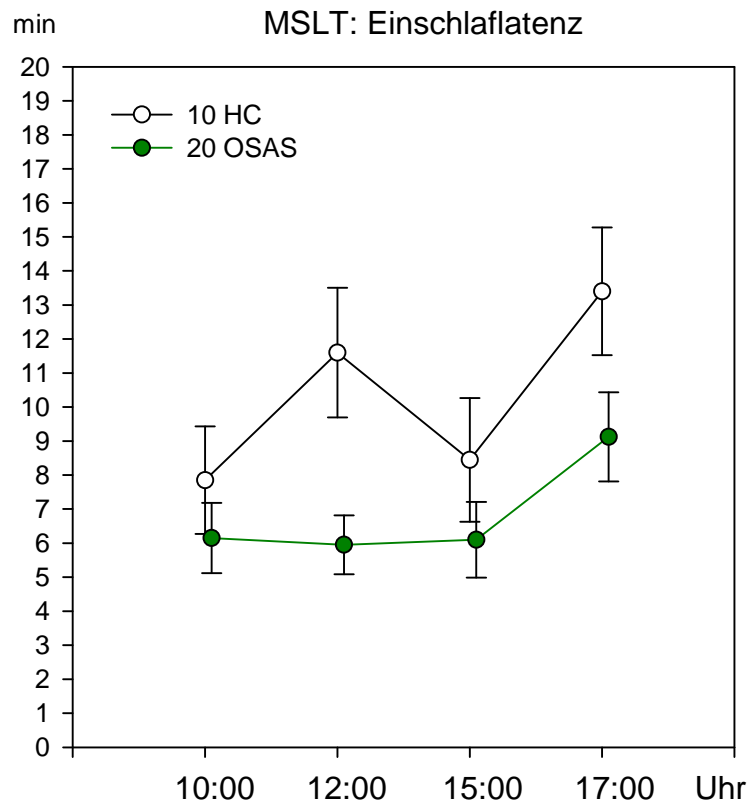
**Tab. 5.1.1** Ergebnisse der 2x2x4-faktoriellen varianzanalytischen Auswertung für die subjektive Tagesmüdigkeit erfasst über den SSS-Wert mit den Faktoren Gruppe (OSAS-Kontrollprobanden), Messzeitpunkt (vor/nach der Tagschlafableitung) und Tageszeit (11:00,13:00,15:00,17:00 Uhr)

Faktor	df <sub>1</sub> , df <sub>2</sub>	F			p	
Gruppe	1, 28	0.15	.698	ns		
Messzeitpunkt	1, 28	13.36	.001	***		
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 28	4.07	.053	(*)		
Tageszeit	2, 79	2.20	.098	(*)		
Gruppe x Tageszeit	2, 79	1.08	.359	ns		
Messzeitpunkt x Tageszeit	2, 67	0.94	.411	ns		
Gruppe x Messzeitpunkt x Tageszeit	2, 67	0.53	.624	ns		

### 5.1.2 Objektive Tagesmüdigkeit

Die Mittelwerte und Standardfehler der Einschlaf latenzen im MSLT in den Tagschlafableitungen für alle vier Messzeitpunkte sind in Abbildung 5.1.2 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung finden sich in Tab. 5.1.2.





**Abbildung 5.1.2:** Mittelwerte und Standardfehler für die Einschlaf latenz im MSLT bei OSAS-Patienten und ihren gesunden Kontrollprobanden zu den vier Tageszeiten erfasst.

Die Patienten zeigen kürzere Einschlaf latenzen (Haupteffekt „Gruppe“,  $p=.032$ ) als die gesunden Kontrollprobanden. Obwohl die Mittelwerte nahelegen, dass dieser Unterschied beim zweiten und vierten Messzeitpunkt besonders deutlich ausgeprägt ist, lässt sich dies statistisch nicht absichern (Interaktion „Gruppe“ x „Tageszeit“,  $p=.220$ ). Für beide Probandengruppen zeigen sich in vergleichbarer Weise Unterschiede in der Einschlaf latenz über den Tag beobachtet (Haupteffekt „Tageszeit“,  $p=.001$ ): Die Einschlaf latenzen sind bei der vierten Messung um 17:00 Uhr im Vergleich zu den drei anderen Zeitpunkten verlängert (abhängiger t-Test: 4 gegen 1:  $t=-3.14$ ,  $p=.004$ , 4 gegen 2:  $t=-3.12$ ,  $p=.004$ , 4 gegen 3:  $t=-3.57$ ,  $p=.001$ ), während sich die drei anderen Messzeitpunkte nicht voneinander unterscheiden.

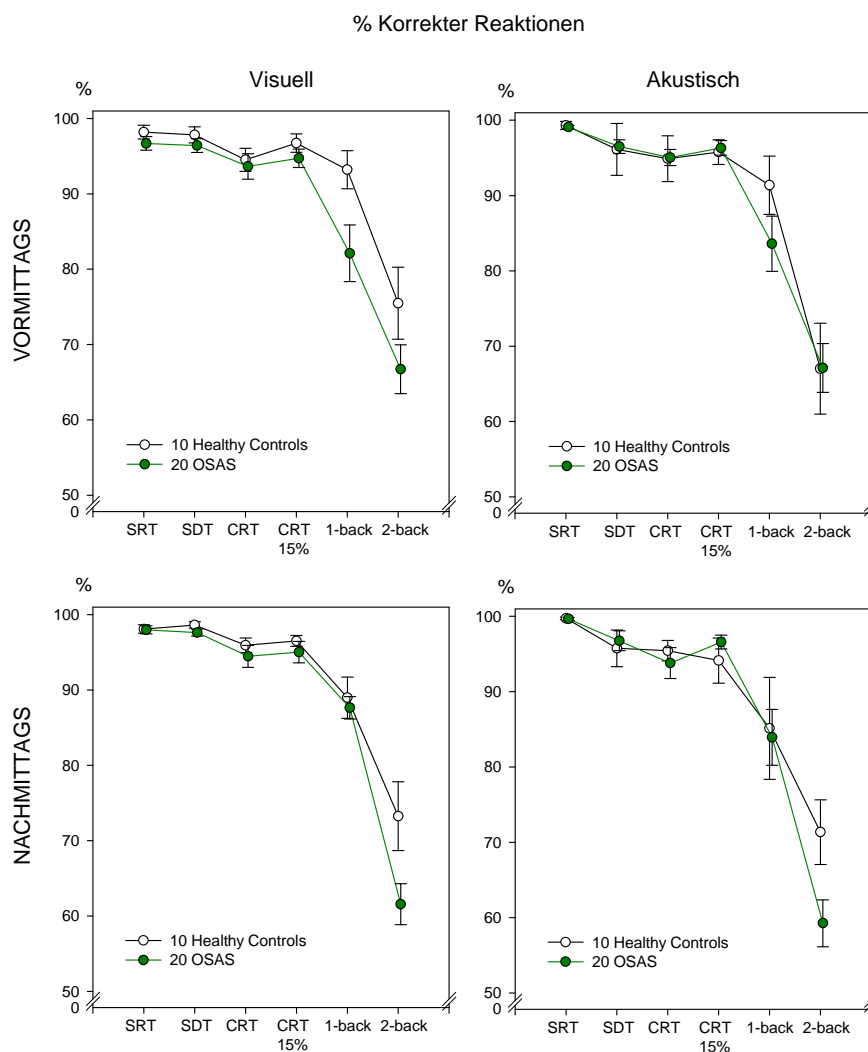
**Tab. 5.1.2** Ergebnisse der 2x4-faktoriellen varianzanalytischen Auswertung für die objektive Tagesmüdigkeit erfasst über die MSLT-Einschlaflatenz mit den Faktoren Gruppe (OSAS-Kontrollprobanden) und Tageszeit (11:00,13:00,15:00,17:00 Uhr)

Faktor	df <sub>1</sub> , df <sub>2</sub>	F	p	
Gruppe	1, 28	5.09	.032	***
Tageszeit	2, 64	7.19	.001	***
Gruppe x Tageszeit	2, 64	1.54	.220	ns

## 5.2 Kognitive Leistungen

### 5.2.1 Akkuratheit der Bearbeitung

Die Akkuratheit der Bearbeitung wurde mit Hilfe des prozentualen Anteils korrekt bearbeiteter Stimuli parametrisiert. Die Mittelwerte und Standardfehler des prozentualen Anteils korrekter Reaktionen wurden für jede Gruppe getrennt für die einzelnen Untersuchungsdurchgänge am Vormittag oder Nachmittag und die beiden Stimulusmodalitäten in Abbildung 5.2.1 dargestellt. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung finden sich in Tab. 5.2.1.



**Abbildung 5.2.1:** Mittelwerte und Standardfehler für den prozentualen Anteil korrekt bearbeiteter Stimuli bei OSAS-Patienten und ihren gesunden Kontrollprobanden jeweils für die einzelnen Untersuchungsdurchgänge am Vormittag oder Nachmittag und die beiden Stimulusmodalitäten visuell oder akustisch.

Es lassen sich Unterschiede in der Akkuratheit der Bearbeitung der Aufgaben darstellen (Haupteffekt „Aufgabentyp“,  $p < .001$ ). In der Patientengruppe findet sich eine höhere Fehlerrate bei der Bearbeitung der Aufgaben abhängig vom Aufgabentyp und dem Zeitpunkt der Bearbeitung (Interaktion „Gruppe x Messzeitpunkt x Aufgabentyp“,  $F = 4.62$ ,  $p = .009$ ). Die Fehlerrate nahm zu, wenn Arbeitsgedächtnisprozesse zur Lösung der Aufgaben notwendig wurden. Am Vormittag zeigten die Patienten einen signifikant höheren Anstieg der Fehlerrate im Vergleich mit der Kontrollgruppe in der 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe verglichen mit der Wahlreaktionsaufgabe ( $t = 3.37$ ,  $p = .003$ ). Am Nachmittag fand sich ebenfalls eine stärkere Zunahme der Fehlerrate in der Patientengruppe im Vergleich zur

Kontrollgruppe bei Zunahme der Arbeitsgedächtnisbelastung ( $t=2.11$ ,  $p=.044$ ). Die Patienten lösten die 2-Back-Arbeitsgedächtnisaufgaben am Nachmittag mit einer höheren Fehlerrate als am Morgen ( $t=3.23$ ,  $p=.004$ ). Diese Effekte waren unabhängig von der verwendeten Stimulusmodalität.

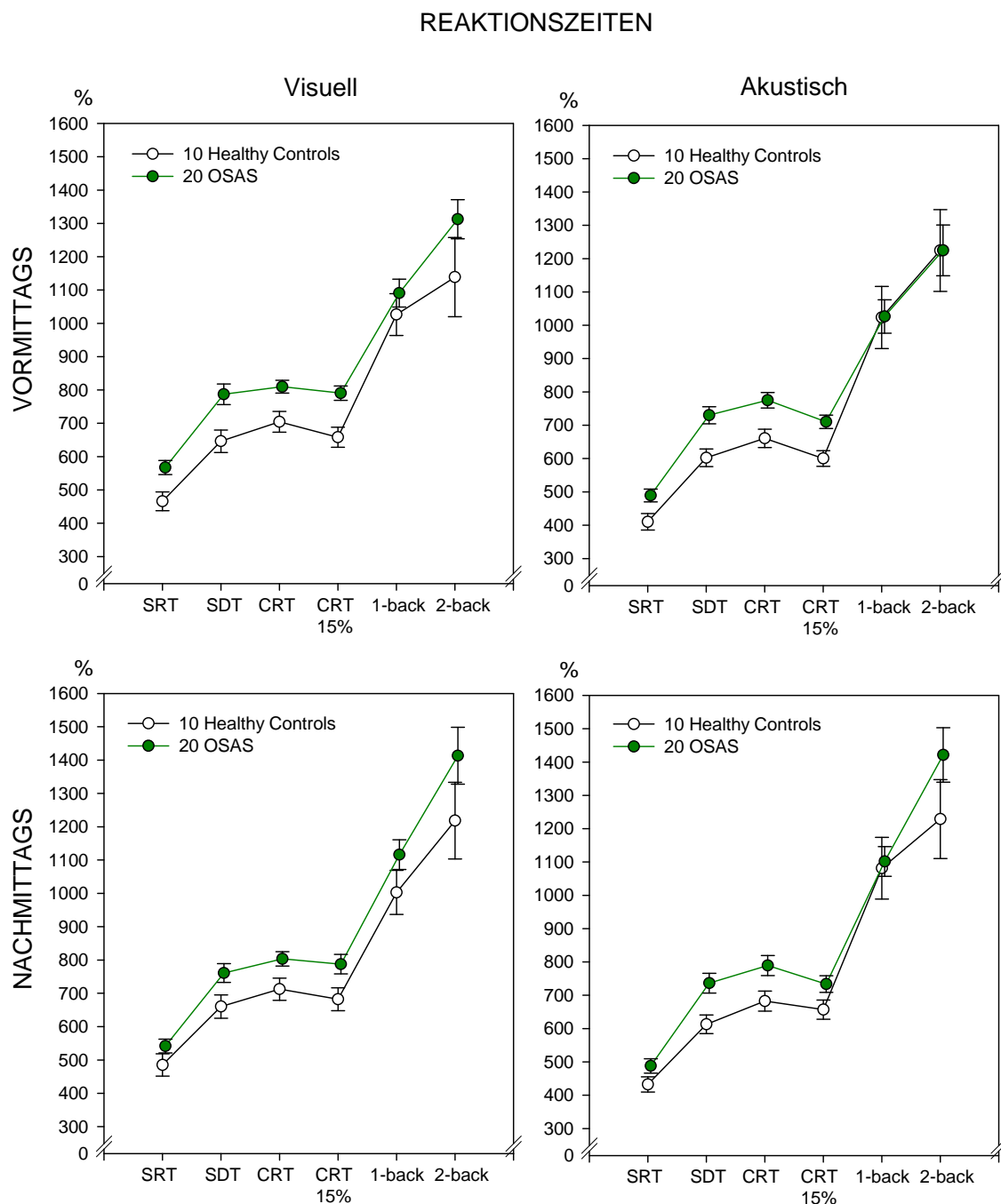
**Tab. 5.2.1** Ergebnisse der 2x2x2x6-faktoriellen varianzanalytischen Auswertung für den prozentualen Anteil korrekt bearbeiteter Aufgaben mit den Faktoren Gruppe (OSAS-Kontrollprobanden), Messzeitpunkt (Vormittag/Nachmittag), (Stimulusmodalität (akustisch/visuell) und Aufgabentyp (Einfachreaktionsaufgabe – Stimulusdiskriminationsaufgabe – Wahlreaktionsaufgabe – Vigilanzaufgabe – 1-back-Aufgabe – 2-back-Aufgabe)

Faktor	df <sub>1</sub> , df <sub>2</sub>	F	p	
Gruppe	1, 28	2.16	.153	Ns
Stimulusmodalität	1, 28	0.78	.384	Ns
Gruppe x Stimulusmodalität	1, 28	1.39	.248	Ns
Messzeitpunkt	1, 28	0.71	.405	Ns
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 28	0.08	.774	Ns
Aufgabentyp	2, 63	95.20	.000	***
Gruppe x Aufgabentyp	2, 63	1.98	.142	Ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt	1, 28	0.38	.543	Ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Gruppe	1, 28	0.67	.421	Ns
Stimulusmodalität x Aufgabentyp	2, 79	1.48	.228	Ns
Stimulusmodalität x Aufgabentyp x Gruppe	2, 79	0.28	.830	Ns
Messzeitpunkt x Aufgabentyp	2, 68	1.20	.314	Ns
Messzeitpunkt x Aufgabentyp x Gruppe	2, 68	4.62	.009	***
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Aufgabentyp	2, 79	0.65	.578	Ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Aufgabentyp x Gruppe	2, 79	0.71	.543	Ns

## 5.2.2 Zeitbedarf für die Aufgabenlösung

Die Mittelwerte und Standardfehler der Reaktionszeiten für die verschiedenen Aufgaben wurden für jede Gruppe getrennt für die einzelnen

Untersuchungsdurchgänge am Vormittag oder Nachmittag und die beiden Stimulusmodalitäten in Abbildung 5.2.2 dargestellt. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung finden sich in Tab. 5.2.2.



**Abbildung 5.2.2** Mittelwerte und Standardfehler für die Reaktionszeiten bei OSAS-Patienten und ihren gesunden Kontrollprobanden jeweils für die einzelnen Untersuchungsdurchgänge am Vormittag oder Nachmittag und die beiden Stimulusmodalitäten visuell oder akustisch.

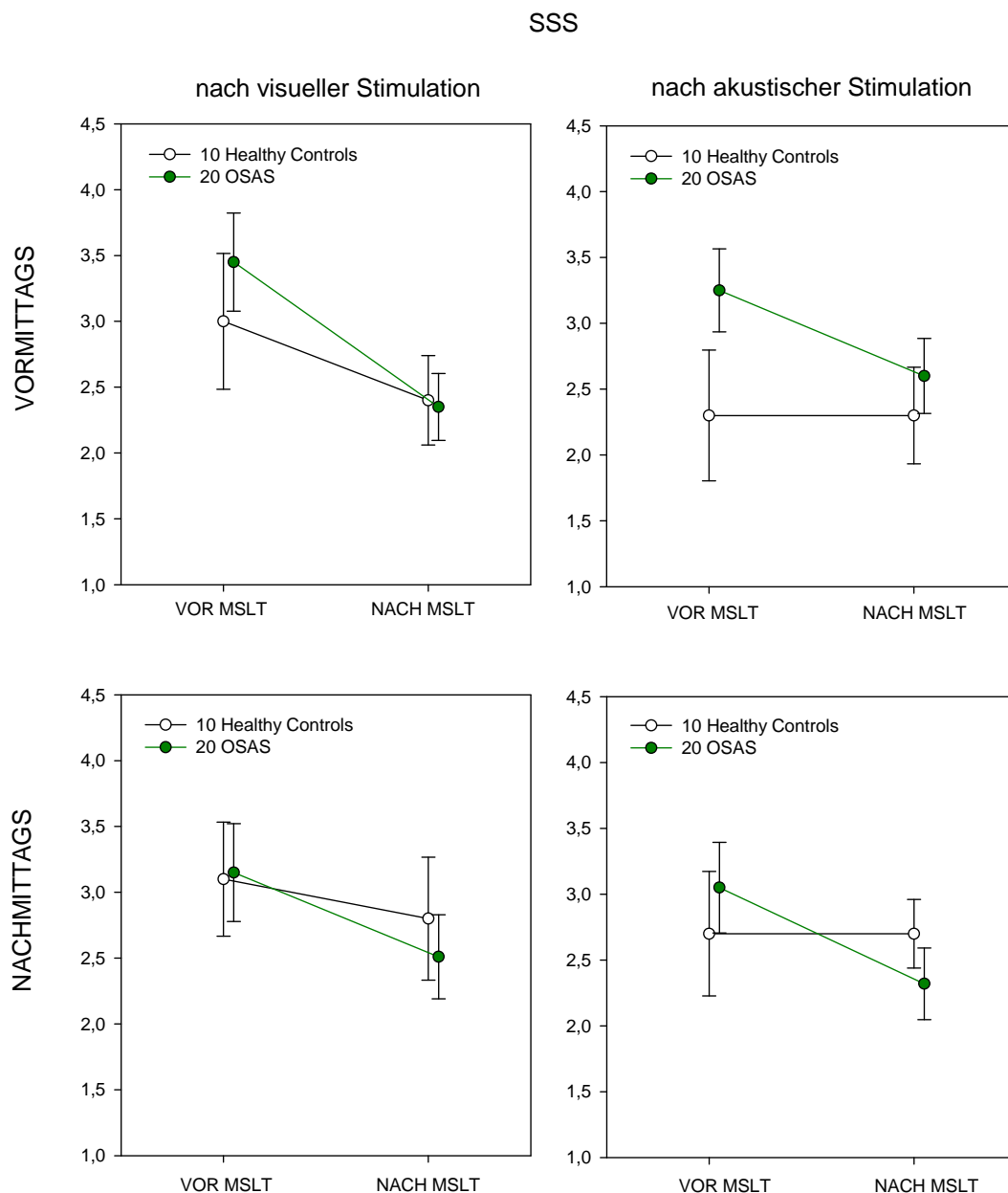
Die Patientengruppe benötigt länger für die Bearbeitung der Aufgaben (Haupteffekt „Gruppe“,  $F=4.83$ ,  $p=.036$ ) als die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist unabhängig vom Messzeitpunkt, der Modalität der Stimuli und der zu bearbeitenden Aufgabe. Obwohl sich dieser Effekt in den Mittelwerten in der 1-back Arbeitsgedächtnisaufgabe abzuschwächen scheint, lässt sich kein aufgabenspezifischer Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit bearbeiten alle Probanden die akustischen Reize tendenziell schneller als die visuellen (Haupteffekt „Stimulusmodalität“:  $p=.061$ ). Mit Beanspruchung zusätzlicher kognitiver Prozesse steigt die Verarbeitungszeit über die Aufgaben hinweg an (Haupteffekt „Aufgabentyp“:  $p<.001$ ). Auch der Messzeitpunkt nimmt einen Einfluss auf die Verarbeitungszeiten (Haupteffekt „Messzeitpunkt“:  $p=.010$ ). Dieser Effekt unterscheidet sich allerdings abhängig von der zu bearbeitenden Aufgabe (Interaktion „Messzeitpunkt x Aufgabentyp“:  $p=.036$ ). Während sich keine Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten am Vormittag und Nachmittag in der Einfachreaktionsaufgabe ( $t=.197$ ,  $p=.845$ ), der Stimulusdiskriminationsaufgabe ( $t=.220$ ,  $p=.827$ ) und der Wahlreaktionsaufgabe ( $t=-.627$ ,  $p=.503$ ) beobachten lassen, benötigen die Probanden am Nachmittag mehr Zeit für die Bearbeitung der N-back-Aufgaben (abhängiger t-Test, Vormittag/Nachmittag: 1-back  $t=-2.19$ ,  $p=.036$ , 2-back  $t=-3.08$ ,  $p=.004$ ). Der Anstieg in den Verarbeitungszeiten ist dabei mit steigender Arbeitsgedächtnisbelastung tendenziell stärker (1-back [vormittag-nachmittag] vs. 2-back [vormittag-nachmittag]:  $t=-1.85$ ,  $p=.075$ ). Auch in der Vigilanzaufgabe zeichnen sich tendenziell langsamere Reaktionszeiten am Nachmittag ab ( $t=-1.85$ ,  $p=.074$ ).

**Tab. 5.2.2:** Ergebnisse der 2x2x2x6-faktoriellen varianzanalytischen Auswertung für Reaktionszeiten mit den Faktoren Gruppe (OSAS-Kontrollprobanden), Messzeitpunkt (Vormittag/Nachmittag), (Stimulusmodalität (akustisch/visuell) und Aufgabentyp (Einfachreaktionsaufgabe – Stimulusdiskriminationsaufgabe – Wahlreaktionsaufgabe – Oddball-Paradigma – 1-back-Aufgabe – 2-back-Aufgabe)

Faktor	df <sub>1</sub> , df <sub>2</sub>	F	p	
Gruppe	1, 28	4.83	.036	*
Stimulusmodalität	1, 28	3.81	.061	(*)
Gruppe x Stimulusmodalität	1, 28	0.95	.337	ns
Messzeitpunkt	1, 28	7.53	.010	*
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 28	0.12	.733	ns
Aufgabentyp	2, 42	150.01	.000	***
Gruppe x Aufgabentyp	2, 42	0.49	.562	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt	1, 28	1.67	.206	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Gruppe	1, 28	0.72	.403	ns
Stimulusmodalität x Aufgabentyp	2, 54	1.16	.319	ns
Stimulusmodalität x Aufgabentyp x Gruppe	2, 54	0.70	.494	ns
Messzeitpunkt x Aufgabentyp	2, 55	3.57	.036	*
Messzeitpunkt x Aufgabentyp x Gruppe	2, 55	2.13	.129	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Aufgabentyp	2, 61	0.34	.736	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Aufgabentyp x Gruppe	2, 61	0.98	.389	ns

### 5.3 Subjektive Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt der Kognitionsuntersuchung

Die Werte des SSS wurden für beide Gruppen getrennt den jeweils vorangegangenen Kognitionsuntersuchungen zugeordnet. Ebenso wurden Unterschiede zwischen dem SSS vor und nach dem jeweils zugehörigen MSLT analysiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.3.1 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung sind in Tabelle 5.3.1 angegeben.

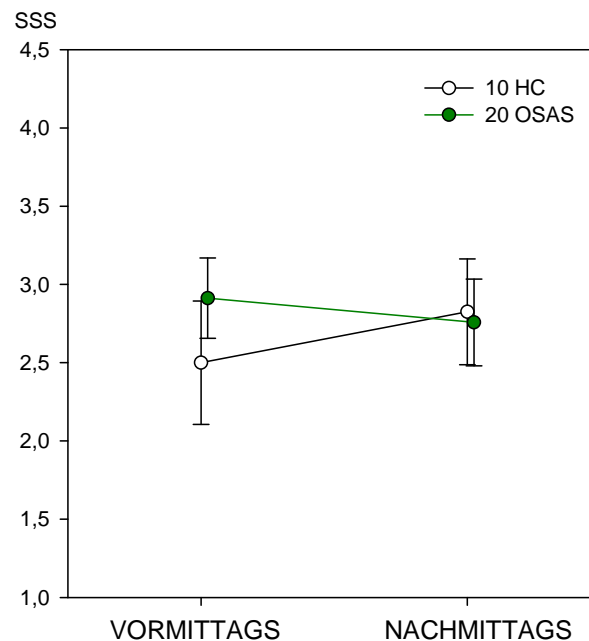


**Abbildung 5.3.1:** Mittelwerte und Standardfehler für die SSS-Werte für die OSAS-Patienten und ihre gesunden Kontrollprobanden jeweils für die einzelnen Untersuchungsdurchgänge am Vormittag oder Nachmittag und die beiden Stimulusmodalitäten visuell oder akustisch, abhängig vor der Durchführung vor oder nach dem MSLT.

Der SSS-Score sinkt nach der Tagschlafableitung, d.h. die Probanden geben vor dem MSLT eine höhere subjektive Müdigkeit als danach an (Haupteffekt „vor/nach MSLT“:  $F= 13.36$ ,  $p= .001$ ). Dieser Unterschied ist in der Gruppe der OSAS Patienten deutlicher ausgeprägt als in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden (Interaktion „Gruppe x vor/nach MSLT“:  $F=4.07$ ,  $p=.053$ ). Unterschiede im SSS-



Score lassen sich als Tendenz auch zwischen Kontrollprobanden und OSAS Patienten in Abhängigkeit von der Tageszeit beobachten (Interaktion „Gruppe x Messzeitpunkt“:  $F=3.07$ ,  $p=.066$ ). Die mittleren SSS-Scores für die beiden Probandengruppen sind in Abb. 5.3.2 für die Messungen am Vor- und Nachmittag zusammengefasst dargestellt. Es wird erkennbar, dass die subjektive Tagesmüdigkeit in der Gruppe der Kontrollprobanden über den Tag hinweg eher steigt, während die der OSAS-Patienten eher konstant bleibt. Statistisch lässt sich jedoch zu keinem dieser beiden Tageszeitpunkte ein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen.



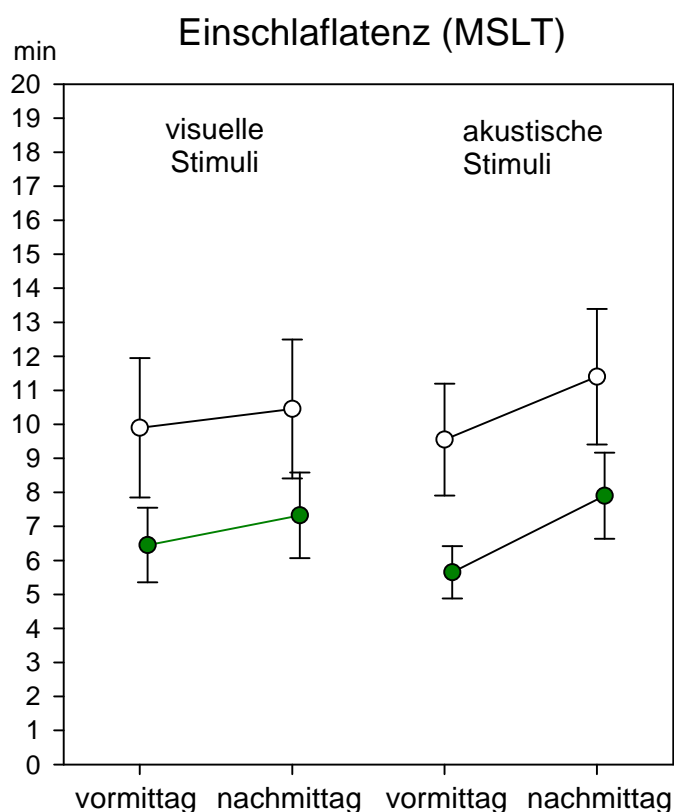
**Abbildung 5.3.2:** Mittelwerte und Standardfehler für die SSS-Scores der Patientengruppe und der Kontrollgruppe für den Vormittag und den Nachmittag.

**Tabelle 5.3.1:** Ergebnisse der 2x2x2x2-faktoriellen varianzanalytischen Auswertung für subjektive Tagesmüdigkeit mit den Faktoren Gruppe (OSAS-Kontrollprobanden), Messzeitpunkt (Vormittag/Nachmittag), (Stimulusmodalität (akustisch/visuell) und Messung vor oder nach MSLT (vor MSLT/nach MSLT)

Faktor	df <sub>1</sub> , df <sub>2</sub>	F	p	
Gruppe	1, 28	0.15	.698	ns
Stimulusmodalität	1, 28	1.69	.204	ns
Gruppe x Stimulusmodalität	1, 28	0.78	.386	ns
Messzeitpunkt	1, 28	0.46	.504	ns
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 28	3.07	.066	(*)
vor/nach MSLT	1, 28	13.36	.001	***
Gruppe x vor/nachMSLT	1, 28	4.07	.053	(*)
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt	1, 28	<0.01	.964	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Gruppe	1, 28	0.36	.555	ns
Stimulusmodalität x vor/nach MSLT	1, 28	3.76	.063	(*)
Stimulusmodalität x vor/nach MSLT x Gruppe	1, 28	0.73	.401	ns
Messzeitpunkt x vor/nach MSLT	1, 28	0.85	.365	ns
Messzeitpunkt x vor/nach MSLT x Gruppe	1, 28	0.01	.914	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x vor/nach MSLT	1, 28	0.98	.330	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x vor/nach MSLT x Gruppe	1, 28	0.09	.773	ns

## 5.4 Objektive Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt der Kognitionsuntersuchung

Die Werte für die Einschlaf latenz im MSLT wurden für beide Gruppen getrennt den jeweils vorangegangenen Kognitionsuntersuchungen zugeordnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.4.1 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung sind in Tabelle 5.4.1 angegeben.



**Abbildung 5.4.1:** Mittelwerte und Standardfehler für die Einschlaf latenzen im MSLT der Patientengruppe und der Kontrollgruppe jeweils für den Vormittag und den Nachmittag in Abhängigkeit von der Stimulusmodalität.

Wenn die Einschlaf latenz im MSLT mit den entsprechenden Kognitionsuntersuchungen in Verbindung gebracht wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet werden, die von der Stimulusmodalität abhängig waren. Für beide Gruppen war die Einschlaf latenz am Nachmittag im Vergleich zum Vormittag verlängert (Haupteffekt „Messzeitpunkt:  $F=4.17$ ,  $p=.05$ ).

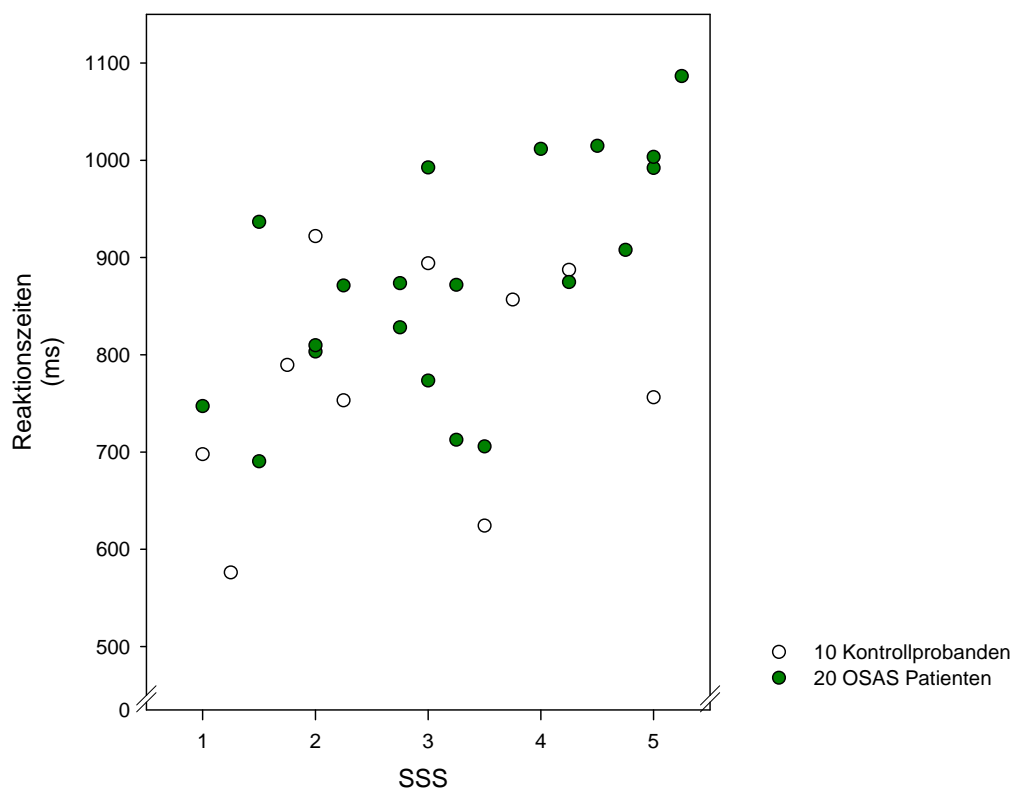
**Tabelle 5.4.1:** Ergebnisse der 2x2x2-faktoriellen varianzanalytischen Auswertung für die objektive Tagesmüdigkeit mit den Faktoren Gruppe (OSAS-Kontrollprobanden), Messzeitpunkt (Vormittag/Nachmittag) und Stimulusmodalität (akustisch/visuell).

Faktor	df <sub>1</sub> , df <sub>2</sub>	F	p	
Gruppe	1, 28	5.08	.032	***
Stimulusmodalität	1, 28	<0.01	.931	ns
Gruppe x Stimulusmodalität	1, 28	0.03	.850	ns
Messzeitpunkt	1, 28	4.17	.051	(*)
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 28	0.87	.791	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt	1, 28	1.36	.253	ns
Stimulusmodalität x Messzeitpunkt x Gruppe	1, 28	<0.01	.974	ns

## 5.5. Kognitive Funktionen und Tagesmüdigkeit

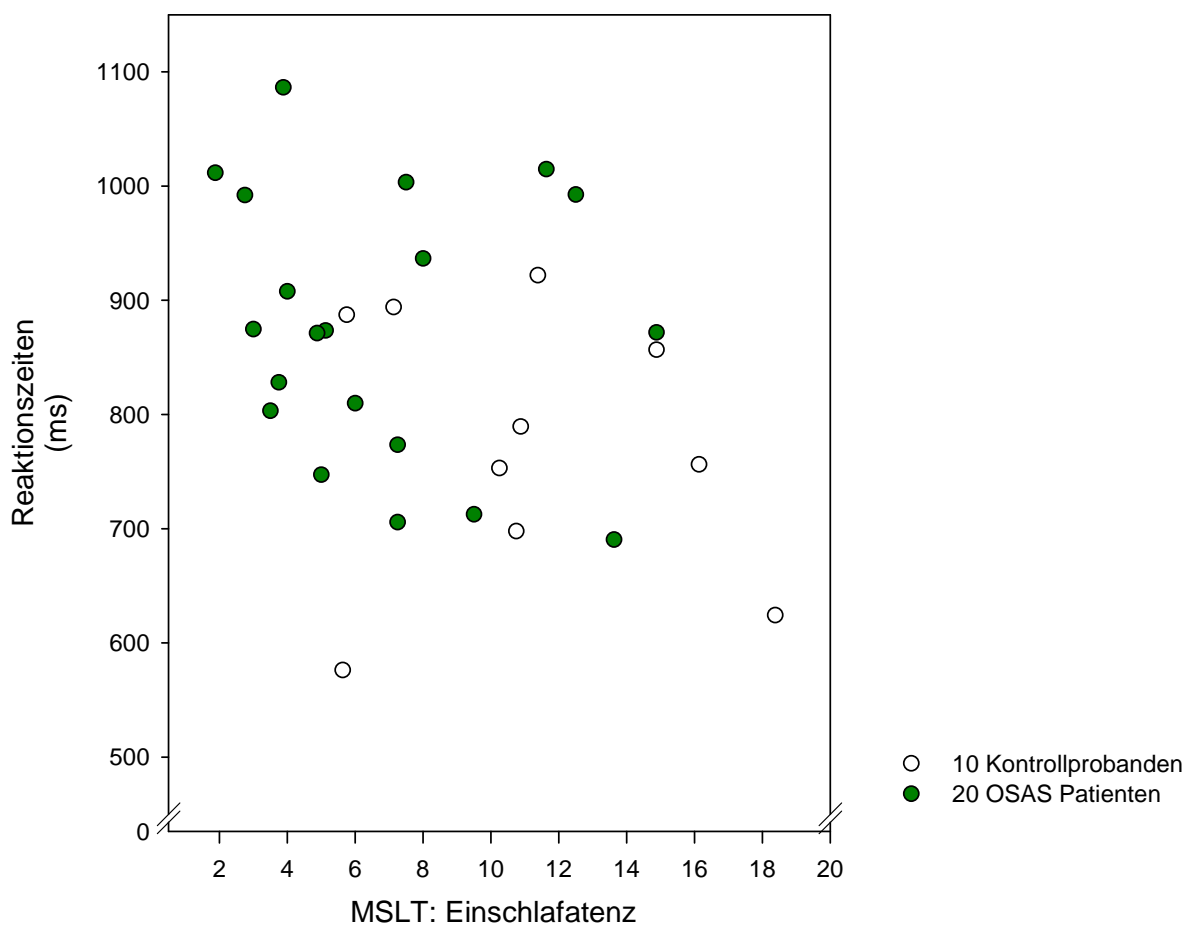
### 5.5.1 Reaktionszeit

Es zeigt sich eine Korrelation zwischen der subjektiven Müdigkeit, gemessen im SSS und der Reaktionszeit. Je höher der SSS-Score (d.h. je größer die subjektive Tagesmüdigkeit) angegeben wird, desto länger sind die Reaktionszeiten. Dies lässt sich sowohl für die gesamte Gruppe (N=30,  $r=.550$ ,  $p=.002$ ) als auch für die Patientengruppe allein (N=20,  $r=.642$ ,  $p=.002$ ) nachweisen. In der Kontrollgruppe allein ist diese Korrelation nicht nachweisbar (N=10,  $r=.315$ ,  $p=.376$ ).



**Abbildung 5.5.1:** Darstellung der Korrelation zwischen SSS-Score und Reaktionszeit zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe nach Pearson

Im Gegensatz zur subjektiven Müdigkeit zeigt sich für die objektive Tagesmüdigkeit, gemessen durch die Einschlaf latenz im MSLT, nur eine Tendenz zu einer Korrelation mit der Reaktionszeit ( $r = -.323$ ,  $p = .082$ ). Eine kürzere Einschlaf latenz im MSLT führte tendenziell zu einer längeren Reaktionszeit beim Lösen der Aufgaben. Eine getrennte Analyse der beiden Gruppen zeigte in keiner der beiden Subgruppen einen signifikanten Zusammenhang (Kontrollprobanden  $r = -.172$ ,  $p = .635$ , OSAS Patienten  $r = -.179$ ,  $p = .451$ ).



**Abbildung 5.5.2:** Darstellung der Korrelation zwischen Einschlafatenz im MSLT und Reaktionszeit für die Patientengruppe und die Kontrollgruppe nach Pearson

Um zu untersuchen, ob der Unterschied in den Verarbeitungszeiten zwischen Kontrollprobanden und OSAS-Patienten auf die Tagesmüdigkeit zurückgeführt werden kann, werden mittlerer SSS-Score und mittlere MSLT-Latenz als Kovariaten verwendet. Da sich für die Verarbeitungszeit lediglich ein Haupteffekt der Gruppe nachweisen ließ, d.h. ein Unterschied zwischen OSAS und Kontrollprobanden, der weder von der Tageszeit noch der Stimulusmodalität modifiziert wurde, wird diese kovarianzanalytische Auswertung für die über Tageszeit und Stimulusmodalität zusammengefasste Reaktionszeit durchgeführt. Berücksichtigt man subjektive und objektive Tagesmüdigkeit im Bezug auf den Gruppenunterschied in der Verarbeitungszeit, lässt sich kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen nachweisen (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“  $F[1, 26] = 1.99$ ,  $p=.170$ ). Dies gilt auch,

wenn man lediglich die objektive Tagesmüdigkeit berücksichtigt (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“  $F[1, 27] = 2.27$ ,  $p=.144$ ). Für die subjektive Tagesmüdigkeit gilt dies nur eingeschränkt, d.h. hier lässt sich immer noch eine Tendenz zu Unterschieden zwischen den Probandengruppen beobachten (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“  $F[1, 27] = 3.89$ ,  $p=.059$ ).

### 5.5.2 Akkuratheit

In der Akkuratheit der Bearbeitung ließen sich nur dann bei OSAS Patienten Defizite nachweisen, wenn Arbeitsgedächtnisfunktionen beansprucht wurden. Dabei variierte jedoch die Art der Beeinträchtigung abhängig von der Tageszeit, zu der die Kognitionsuntersuchung durchgeführt wurde. Defizite der OSAS Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ließen sich in der Akkuratheit der Aufgabebearbeitung am Vormittag bei Einführung einer Arbeitsgedächtnisfunktion in der 1-back-Aufgabe im Vergleich zu der einfachen Wahlreaktionsaufgabe nachweisen. Ein stärkerer Zuwachs des Anstiegs der Fehlerrate bei der Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisprozessen am Morgen liess sich tendenziell bei einer Zunahme der subjektiven Müdigkeit ( $r=-.309$ ,  $p=.096$ ) beobachten. Eine getrennte Analyse der beiden Gruppen zeigte in keiner der beiden Subgruppen einen signifikanten Zusammenhang (Kontrollprobanden  $r=-.249$ ,  $p=.488$ , OSAS Patienten  $r=-.279$ ,  $p=.233$ ). Bei Zunahme der objektiven Müdigkeit, gemessen durch die Einschlaf latenz im MSLT, ließ sich dagegen eine signifikante Zunahme der Fehlerrate bei der Aufgabenlösung beobachten ( $r=.429$ ,  $p=.018$ ). Eine getrennte Analyse der beiden Gruppen zeigte für die Patientengruppe eine Tendenz zur Zunahme der Fehlerrate bei Zunahme der objektiven Müdigkeit ( $r=.416$ ,  $p=.068$ ). In der Kontrollgruppe allein ließ sich diese Korrelation nicht nachweisen ( $r=-.456$ ,  $p=.185$ ). Berücksichtigt man die subjektive und objektive Tagesmüdigkeit als Kovariaten, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisbar (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“, Kovariaten subjektive und objektive Tagesmüdigkeit,  $F[1, 26]= 1.97$ ,  $p=.172$ ). Dies gilt in gleicher Weise, wenn man nur die objektive Müdigkeit als Kovariate berücksichtigt (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“, Kovariate objektive Tagesmüdigkeit:  $F[1, 27]= 2.44$ ,  $p=.130$ ). Bei Berücksichtigung der subjektiven Müdigkeit als Kovariate blieb der Unterschied zwischen den Gruppen

erhalten (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“, Kovariate subjektive Tagesmüdigkeit:  $F[1, 27] = 4.30$ ,  $p = .048$ ).

Eine weitere Beeinträchtigung zeigte sich am Nachmittag mit steigender Arbeitsgedächtnisbelastung (1-back auf 2-back). Um zu überprüfen, inwieweit diese Defizite durch Tagesmüdigkeit zu erklären sind, wurden analog dem Vorgehen bei der Reaktionszeit subjektive und objektive Müdigkeit als Kovariaten einbezogen. Am Nachmittag waren für die Gesamtgruppe keine Korrelationen zwischen der subjektiven oder der objektiven Tagesmüdigkeit und dem Absinken der Akkuratheit bei steigender Arbeitsgedächtnisbelastung nachweisbar (subjektiv  $r = -.002$ ,  $p = .993$ , objektiv  $r = -.180$ ,  $p = .342$ ). Dies gilt ebenso für die Kontrollgruppe allein (subjektiv  $r = .167$ ,  $p = .644$ , objektiv  $r = -.077$ ,  $p = .833$ ). Für die Patientengruppe zeigte sich tendenziell eine Zunahme der Fehlerrate bei steigender Arbeitsgedächtnisbelastung bei Zunahme der objektiven Müdigkeit ( $r = -.439$ ,  $p = .053$ ). Für die subjektive Müdigkeit war diese Korrelation in der Patientengruppe nicht nachweisbar ( $r = -.020$ ,  $p = .934$ ). Berücksichtigt man subjektive und objektive Tagesmüdigkeit als Kovariate, bleiben die signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe erhalten (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“, Kovariaten subjektive und objektive Tagesmüdigkeit:  $F[1, 26] = 6.91$ ,  $p = .014$ ). Dies gilt ebenso für die subjektive und objektive Tagesmüdigkeit allein (ANCOVA Haupteffekt „Gruppe“, Kovariate subjektive Tagesmüdigkeit:  $F[1, 27] = 4.31$ ,  $p = .047$ , Haupteffekt „Gruppe“, Kovariate objektive Tagesmüdigkeit:  $F[1, 27] = 7.19$ ,  $p = .012$ ).

## **5.6 Zusammenhang zwischen Reaktionszeit, Akkuratheit der Aufgabenlösung und apnoespezifischen Parametern**

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Parametern der nächtlichen Sauerstoffsättigung, dem Apnoeindex und den Reaktionszeiten sowie dem Prozentsatz richtig gelöster Aufgaben konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Die Zunahme der Fehlerrate in der Patientengruppe bei Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses zur Aufgabenlösung zeigte keine signifikante Korrelation mit der Höhe des Apnoeindexes oder der Zunahme nächtlicher Sauerstoffsättigungen. Auch für die verlängerten Reaktionszeiten der Patientengruppe ließ sich keine Korrelation mit einem der Apnoeparameter nachweisen. Die Ergebnisse der Korrelationen sind in Tabelle 5.5.1 dargestellt.



**Tab. 5.6.1:** Korrelationen zwischen Apnoeparametern und der verlängerten Reaktionszeit der Patientengruppe sowie der Zunahme der Fehlerrate am Vormittag von der Wahlreaktions- zur 1-back-Aufgabe und am Nachmittag von der 1-back-Aufgabe zur 2-back-Aufgabe

	Reaktionszeit		Vormittag CRT-1-back		Nachmittag 1-2-back	
	R	p	r	p	r	p
AH-Index	-.304	.193	.036	.882	.149	.532
Sättigungsdefizite < 90%	.140	.555	.251	.285	.303	.193
mittlere Sättigung	-.150	.528	-.251	.286	-.213	.367
Sättigungsabfälle pro Stunde	.161	.497	-.346	.135	.183	.440
Sättigungsabfälle gesamt	-.004	.986	-.362	.117	.251	.285

CRT: Wahlreaktionsaufgabe

## 5.7 Auswertung der verschiedenen Fragebogen zu Depressivität, Angst, Lebensqualität und Schlafqualität

Die Punktwerte der verschiedenen Testaufgaben (WHOQOL-BREF, STAI und DS) wurden sowohl für die Patientengruppe als auch die Kontrollgruppe getrennt errechnet. Der Vergleich der Ergebnisse beider Stichproben erfolgte mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben. Die Patienten zeigen signifikant höhere Werte im STAI (unabhängiger t-Test:  $t = -2.59$ ,  $p = .015$ ) und geben einen höheren Grad an Depressivität an (unabhängiger t-Test:  $t = -2.13$ ,  $p = .042$ ). Beim Vergleich der Skalen des WHOQOL-BREF zeigen sich tendenziell niedrigere Werte der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe in der Domäne, die Fragen nach dem physischen Wohlbefinden beinhaltet (unabhängiger t-Test:  $t = 1.80$ ,  $p = .083$ ) bei sonst vergleichbaren Ergebnissen der Patienten- und Kontrollgruppe.

---

## 6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich zu alters-, geschlechts- und ausbildungsgematchten gesunden Kontrollpersonen in Hinblick auf das Vorliegen von Störungen in exekutiven Funktionen untersucht.

In der Literatur werden Störungen der exekutiven Funktionen in den letzten Jahren vermehrt als ein wichtiger Bereich kognitiver Defizite bei OSAS Patienten diskutiert. Der kognitive Bereich der exekutiven Funktionen ist dem Präfrontalen Kortex zugeordnet, einem Hirnbereich, der besonders durch nächtlichen Sauerstoffmangel, Schlafragmentation und Schlafentzug (Beebe und Gozal, 2002, Verstraeten, 2007) in seiner Funktion gestört wird. Ein Funktionsbereich exekutiver Funktionen ist das Arbeitsgedächtnis. Dieser kognitive Bereich dient dazu, sowohl vorangegangene Informationen im Sinne einer retrospektiven Funktion als auch erwartete Ereignisse oder Informationen im Sinne einer prospektiven Funktion kurzzeitig zu speichern (Baddley, 1992), sodass das Individuum diese miteinander verknüpfen kann und aufgrund der vorliegenden Informationen Handlungen planen kann (vgl. 2.8.2.1). Damit ist das Arbeitsgedächtnis ein Bereich, der für viele kognitive Leistungen notwendig ist. In der vorliegenden Studie sollen Arbeitsgedächtnisfunktionen als Teilbereich exekutiver Funktionen bei Schlafapnoepatienten untersucht werden.

Zur Erfassung von Arbeitsgedächtnisfunktionen wurde die in der Literatur gut etablierte N-back Aufgabe (Gevins et al., 1990) verwendet (vgl. 2.8.2.2.1). Sie erfordert die fortlaufende Aufnahme neu verfügbarer Informationen und gleichzeitig die ständige Aktualisierung bereits im Arbeitsgedächtnis gespeicherter Informationen. Damit werden Prozesse der „Manipulation“ an den im Arbeitsgedächtnis bereitgehaltenen Informationen notwendig (Manoach, 2003).

Als erste Frage interessierte in der vorliegenden Studie, ob sich bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe Leistungsdefizite in Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis als exekutive Funktion beanspruchen, nachweisen lassen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die OSAS Patienten N-back-Aufgaben langsamer bearbeiten als ihre gesunden Kontrollprobanden. Damit stehen die Ergebnisse in Einklang mit verschiedenen Autoren, die ebenfalls Defizite bei der Bearbeitung von Aufgaben zeigen konnten, die exekutive Funktionen bei der Aufgabenlösung beanspruchen. So konnten Thomas et al. (2005) in ihrer Untersuchung bei unbehandelten Patienten mit

einer obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen signifikant längere Reaktionszeiten in einer 2-back-Aufgabe finden.

Für die Akkuratheit der Aufgabenlösung zeigte sich dagegen ein differenzierteres Bild. Hier ließ sich kein durchgängig beobachtbares Defizit nachweisen. Vielmehr erwies sich hier die Stärke der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses in Abhängigkeit von circadianen Veränderungen von Bedeutung.

Am Vormittag lösten die Patienten die Arbeitsgedächtnisaufgaben weniger akkurat als die gesunden Kontrollprobanden, wenn eine geringe Belastung von Arbeitsgedächtnisprozessen gefordert wurde. Bei der Lösung der 1-back-Aufgabe konnte eine höhere Fehlerrate in der Patientengruppe beobachtet werden, während sich die Fehlerraten in den anderen Aufgaben nicht signifikant voneinander unterschieden.

Am Nachmittag war eine höhere Belastung des Arbeitsgedächtnisses notwendig, um einen Anstieg der Fehlerrate auszulösen. Die Patienten zeigten erst in der 2-back-Aufgabe einen Abfall der Akkuratheit bei der Aufgabenbearbeitung im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse von Blatter et al. (2005), die bei gesunden Patienten nach Schlafentzug Defizite in exekutiven Funktionen nachweisen konnten, die nur bei der Bearbeitung von komplexen Aufgaben am Nachmittag auftraten.

Bei der Interpretation von Defiziten in Aufgaben, die exekutive Funktionen beanspruchen, ergibt sich das Problem, diese Defizite von Störungen basaler kognitiver Funktionen, die komplexere kognitive Bereiche wie zum Beispiel das Arbeitsgedächtnis in ihrer Funktion beeinflussen, zu differenzieren. Bisher verwendete Testverfahren zur Untersuchung kognitiver Defizite bei OSAS Patienten ermöglichten häufig keine genaue Eingrenzung gefundener kognitiver Störungen auf einzelne kognitive Funktionsbereiche (vgl. 2.7.2.3). Wurden Testverfahren verwendet, die eine solche Differenzierung gestörter und nicht gestörter Teilprozesse erlauben, konnten keine spezifischen exekutiven Defizite bei OSAS Patienten gefunden werden (Verstraeten, 2004b, 2007). Verstraeten forderte daher weitere Untersuchungen bei OSAS Patienten mit Verfahren, die die Kategorisierung kognitiver Funktionen in kognitive Subbereiche ermöglichen.

Als zweite Frage der vorliegenden Arbeit interessierte deshalb, ob sich die in N-back-Aufgaben beobachtbaren Defizite bei OSAS Patienten durch eine Störung basaler, in

die Aufgabenlösung involvierter kognitiver Funktionen erklären lassen oder als eine spezifische Störung des Arbeitsgedächtnisses als exekutive Funktion angesehen werden können. Weiterhin interessierte, wie sich die Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben mit Zunahme der Arbeitsgedächtnisbelastung verändern. Eine Möglichkeit zur Untersuchung einzelner kognitiver Teilbereiche bietet das Reaktionszeiterlegungsparadigma nach Donders (1868). Dabei werden den Probanden mindestens zwei verschiedene Aufgaben dargeboten, die zur Lösung jeweils identische Teilprozesse beanspruchen; für die Bearbeitung einer der beiden Aufgaben wird jedoch ein zusätzlicher Teilprozess nötig. So ist es möglich, die mittleren Verarbeitungszeiten, gemessen als Reaktionszeit, voneinander zu subtrahieren und so die Dauer des nur in einer Aufgabe beanspruchten Teilprozesses zu schätzen (vgl. 2.8.1). In dieses Untersuchungsprozedere lassen sich N-back-Aufgaben integrieren. Als Vergleichsaufgabe dient dabei die Wahlreaktionsaufgabe als sogenannte 0-back-Aufgabe. Der zusätzliche Zeitbedarf für Arbeitsgedächtnisprozesse kann durch Subtraktion der Wahlreaktionsaufgabe von der 1-back-Aufgabe geschätzt werden (vgl. 2.8.2.2.1). Gleichzeitig ist es möglich, zu untersuchen, inwieweit sich eine Erhöhung der Arbeitsgedächtnisbelastung auf die Aufgabenlösung auswirkt. Die Arbeitsgedächtnisbelastung kann durch Erhöhung des N in den N-back-Aufgaben akzentuiert werden, sodass durch Subtraktion der Reaktionszeiten voneinander der zusätzliche Zeitbedarf für die höhere Arbeitsgedächtnisbelastung geschätzt werden kann.

Bei Betrachtung der Reaktionszeiten in beiden Gruppen bearbeiteten die Patienten alle Aufgaben langsamer als die Kontrollprobanden. Dies liess sich sowohl in den Aufgaben, die Arbeitsgedächtnisprozesse beanspruchen, als auch in den anderen Aufgaben des Reaktionszeiterlegungsparadigmas nachweisen. Dabei konnte mit zunehmender Komplexität der Aufgaben in beiden Gruppen eine Zunahme der Reaktionszeit beobachtet werden, mit nahezu konstanter Verlängerung der Reaktionszeit bei den Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden über alle Aufgaben hinweg. Das bedeutet, dass die Defizite der OSAS Patienten nicht durch eine generelle Verlangsamung kognitiver Prozesse, die alle beteiligten Subprozesse betrifft, erklärt werden kann. Ein solches unspezifisches kognitives Defizit würde in einer Abstufung der Reaktionszeitverlängerung bei der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei zunehmender Komplexität

der Aufgaben resultieren. Vielmehr muss bei den OSAS Patienten eine Störung in einem elementaren kognitiven Subprozess angenommen werden, der bereits in der Einfachreaktionsaufgabe involviert ist (Reizübertragung, Merkmalerkennung, Programmierung der Bewegung und Ausführung der Bewegung, Sanders, 1980, vgl. 2.8.1.). Auch eine höhere Belastung des Arbeitsgedächtnisses führte nicht zu einem überproportionalen Anstieg der Reaktionszeiten in der Patientengruppe, sondern die Verlangsamung der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe blieb im Verhältnis konstant. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Vermutungen von Verstraeten et al. (2004b, 2007). Sie nahmen an, dass die häufig gefundenen exekutiven Defizite bei OSAS Patienten auf die Existenz von Einschränkungen in basalen kognitiven Funktionen (den sogenannten „lower-levels“) zurückgeführt werden können, die komplexere kognitive Funktionen (die sogenannten „higher-levels“) in ihrer Funktion beeinflussen.

Um genauer einzugrenzen, welcher basale kognitive Teilprozess gestört ist, sind an dieser Stelle weitere Untersuchungen notwendig, in denen diese Teilprozesse im Untersuchungsprozedere systematisch variiert werden, um sie so voneinander differenzieren zu können.

Bei der Auswertung der Akkuratheit der Aufgabenlösung in beiden Probandengruppen anhand der Fehlerrate pro Aufgabe konnten ebenfalls Defizite der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe gefunden werden. Diese traten im Gegensatz zur Verlängerung der Reaktionszeit nur dann auf, wenn Arbeitsgedächtnisprozesse involviert waren. Zusätzlich waren diese Defizite abhängig von der Höhe des working memory loads und der Tageszeit, zu der die Aufgaben durchgeführt wurden. Am Vormittag führte eine geringe Arbeitsgedächtnisbelastung in der Patientengruppe zu einer weniger akkuraten Bearbeitung der Aufgaben, während bei hohen Arbeitsgedächtnisbelastungen die Akkuratheit bei der Aufgabenlösung in beiden Gruppen wieder vergleichbar war. Hierfür könnte eine Kompensation von Defiziten durch vermehrte Anstrengung der Patienten bei Zunahme der Aufgabenkomplexität in Betracht gezogen werden.

Am Nachmittag konnten Defizite der Patientengruppe nur in den Aufgaben mit hoher Arbeitsgedächtnisbelastung gefunden werden. Die 1-back-Aufgaben wurden von den Patienten jedoch genauso akkurat bearbeitet wie von den Kontrollprobanden. Einerseits können hier Trainingseffekte für den Aufgabentyp der N-back-Aufgaben

diskutiert werden, die zu besseren Ergebnissen in 1-back-Aufgaben am Nachmittag führen; andererseits kommen zirkadiane Schwankungen der Leistungsfähigkeit bei der Bearbeitung von Aufgaben, die komplexe exekutive Funktionen benötigen, in Betracht (Blatter et al., 2005). Zu erwähnen ist hier, dass sich hinsichtlich der Akkuratheit bei der Bearbeitung von 1-back-Aufgaben vor allem in der Gruppe der gesunden Personen eine Veränderung über den Tag hinweg beobachten liess. So lösten sie diese Aufgabe am Nachmittag schlechter als am Vormittag, was eine Angleichung der Qualität der Aufgabenbearbeitung zwischen gesunden Personen und OSAS Patienten zur Folge hatte.

Die Defizite in Arbeitsgedächtnisprozessen bei der Akkuratheit der Aufgabenbearbeitung konnten nicht durch ein Defizit in anderen, basalen kognitiven Teilprozessen erklärt werden, da die Patienten die Aufgaben, die keine Arbeitsgedächtnisprozesse beanspruchen, genauso akkurat bearbeiteten wie die Kontrollprobanden. Sie lassen somit eine Störung exekutiver Funktionen vermuten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Aussagen verschiedener Autoren, die exekutive Funktionsstörungen bei OSAS Patienten vermuten (Feuerstein et al., 1997, Beebe und Gozal, 2002, Naegele et al., 1995).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verlängerung der Reaktionszeit der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Störung einer basalen kognitiven Funktion vermuten lässt, die bereits in einfachste kognitive Aufgaben involviert ist. Dagegen deutet der Anstieg der Fehlerrate in den 1-back-Aufgaben am Vormittag und in den 2-back-Aufgaben am Nachmittag auf eine Störung des Arbeitsgedächtnisses als exekutive Funktion hin. Hierbei fällt auf, dass die Störungen basaler kognitiver Funktionen, die durch die Verlängerung der Reaktionszeiten in der Patientengruppe festgestellt werden konnten und in der Folge auch zu einer Störung von komplexeren kognitiven Leistungen wie beispielsweise Arbeitsgedächtnisprozessen führten, abhängig von Zeitvariablen waren. Wurden Aufgaben verwendet, die bei der Lösung vor allem die Bearbeitungszeit in Betracht zogen und auswerteten, und somit Schnelligkeit erforderten, konnte eine Störung basaler kognitiver Prozesse beobachtet werden. Wurde der Faktor der Bearbeitungszeit nicht berücksichtigt, sondern stattdessen Akkuratheit bei der Aufgabenbearbeitung untersucht, wiesen basale kognitive Funktionen keine Defizite

auf. Es konnten jedoch Defizite bei der Bearbeitung komplexer exekutiver Funktionen gefunden werden. Das lässt vermuten, dass hier verschiedene Ursachen oder Faktoren für die gefundenen Defizite in Betracht kommen; beziehungsweise dass unterschiedliche Defizite kognitiver Leistungen bei OSAS Patienten gefunden werden können. Einerseits könnte eine Verlangsamung eines basalen kognitiven Teilprozesses in Betracht kommen, der jedoch nicht zu einer erhöhten Fehlerrate bei kognitiven Leistungen führt, während andererseits Arbeitsgedächtnisleistungen als exekutive Funktion abhängig von der jeweiligen Belastung in ihrer Funktionalität spezifisch gestört sind, was in der Folge zu fehlerhaften Reaktionen führt. Als Ergebnis könnte bei OSAS Patienten eine Störung kognitiver Leistungen auftreten, die sich durch eine Verlangsamung kognitiver Leistungen bei gleichzeitiger funktioneller Einschränkung komplexer kognitiver Funktionen auszeichnet.

Als Ursachen für die kognitiven Defizite bei OSAS Patienten werden verschiedene Faktoren diskutiert. Hierbei werden einerseits die erhöhte Tagesmüdigkeit aufgrund der nächtlichen Schlafragmentation durch die rezidivierenden Arousals (vgl. 2.9.1) und andererseits die nächtlichen Hypoxien aufgrund der Sauerstoffsättigungsabfälle (vgl. 2.9.2) in Betracht gezogen.

Anhand der gegenwärtigen Literatur lässt sich die Frage nach den Ursachen der kognitiven Defizite bei OSAS Patienten nicht eindeutig klären. Während einige Autoren Zusammenhänge zwischen Parametern der Schlafragmentation und kognitiven Störungen aufzeigen konnten (Bedard et al., 1991, Cheshire et al., 1992, vgl. 2.9.1.3), konnten andere Autoren einen Zusammenhang zwischen Hypoxieparametern und kognitiven Defiziten herstellen (Cheshire et al., 1992, Beebe und Gozal, 2002).

In einer dritten Frage beschäftigte sich die vorliegende Arbeit daher mit dem Zusammenhang zwischen den Parametern von Hypoxie und Schlafragmentation und der Ausprägung kognitiver Defizite bei OSAS Patienten.

Als Maß für den Parameter der Schlafragmentation wurde der Grad der Tagesmüdigkeit herangezogen und mit den kognitiven Defiziten der Patienten in Korrelation betrachtet.

Colt et al. (1991) konnten zeigen, dass als Ursache der Tagesmüdigkeit bei Schlafapnoepatienten in erster Linie die Schlafragmentierung durch die zahlreichen,

atmungsbedingten Arousals anzusehen ist. Martin et al. (1996) fanden nach fragmentiertem Nachtschlaf bei gesunden Probanden eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Einschlaf latenz im MSLT und der Arousalfrequenz jeweils in der ungestörten und der fragmentierten Nacht. In der vorliegenden Studie wurde sowohl die subjektive Tagesmüdigkeit, gemessen durch den SSS, als auch die objektive Tagesmüdigkeit, gemessen durch die Einschlaf latenz im MSLT, in Betracht gezogen.

Die Patientengruppe zeigte eine signifikant höhere objektive Müdigkeit als die Kontrollgruppe, während sie subjektiv ihre Tagesmüdigkeit ähnlich einschätzte wie die gesunden Kontrollpersonen. Hierbei könnte eine Rolle spielen, dass die Patienten durch die ständig erhöhte Tagesmüdigkeit an diesen Zustand gewöhnt sind, ihn subjektiv als normal betrachten und daher keine höhere Tagesmüdigkeit angeben als die Kontrollpersonen. Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse einiger Studien, die zeigen konnten, dass die subjektive, durch den Patienten selbst angegebene Müdigkeit nur moderat mit der objektiv im MSLT oder MWT gemessenen Müdigkeit korreliert (Banks et al., 2004, Sangal et al., 1999).

Bei Betrachtung der Tagesmüdigkeit im Zusammenhang mit den Ergebnissen in den kognitiven Tests zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Grad der subjektiven Müdigkeit und der Reaktionszeit bei der Aufgabenbearbeitung. Mit zunehmender subjektiver Müdigkeit stieg die Reaktionszeit an, das heißt, je müder sich die Probanden subjektiv einschätzten, umso langsamer waren sie bei der Bearbeitung der kognitiven Aufgaben. Im Gegensatz dazu konnte eine erhöhte objektive Tagesmüdigkeit am Vormittag eher mit dem Absinken der Akkuratheit in Arbeitsgedächtnisaufgaben mit niedriger Arbeitsgedächtnisbelastung (1-back-Aufgabe) in Zusammenhang gebracht werden.

Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass subjektive und objektive Müdigkeit unterschiedliche Aspekte kognitiver Leistungen beeinflussen. Während subjektive Müdigkeit eher mit der Verlängerung der Reaktionszeit in den kognitiven Aufgaben korrelierte, und hier möglicherweise zu Defiziten führte, die von Schnelligkeit und Bearbeitungszeit abhängig waren, konnte die objektive Müdigkeit am Vormittag eher mit einem Abfall der Akkuratheit in Aufgaben, die komplexe exekutive Funktionen beanspruchen, in Verbindung gebracht werden. Diese Ergebnisse müssen jedoch aufgrund der kleinen Probandenzahlen in dieser Studie kritisch betrachtet werden und sollten in weiteren Studien mit größeren Probandenzahlen überprüft werden.



Dennoch erscheint es aufgrund dieser Ergebnisse sinnvoll, bei der Untersuchung kognitiver Leistungen im Zusammenhang mit Müdigkeit sowohl objektive als auch subjektive Aspekte von Müdigkeit in Betracht zu ziehen.

In der vorliegenden Studie konnte für die meisten kognitiven Defizite in der Patientengruppe ein Zusammenhang mit Aspekten von subjektiver oder objektiver Müdigkeit hergestellt werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Vermutungen einiger Autoren, die die erhöhte Tagesmüdigkeit bei OSAS Patienten als grundlegende Ursache der kognitiven Defizite ansehen (Verstraeten und Cluydts, 2004a, Verstraeten 2007). Dennoch müssen diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden, da in dieser Studie kein Kausalzusammenhang zwischen der subjektiven und objektiven Müdigkeit und kognitiven Defiziten untersucht wurde, sondern nur ein starker Korrelationszusammenhang hergestellt werden konnte. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, in denen beispielsweise gesunde Kontrollprobanden nach einem Schlafentzug oder einer Schlaffragmentation mittels eines Reaktionszeitzerlegungsparadigmas und zusätzlicher n-back-Aufgaben untersucht werden. Durmer und Dinges (2005) konnten zeigen, dass kognitive Leistungen bei Schlafapnoepatienten vergleichbar sind mit denen von gesunden Personen nach Schlafentzug. Wenn bei gesunden Personen durch Schlafentzug ähnliche kognitive Defizite auftreten wie bei OSAS Patienten und ebenso eine Verbindung zu subjektiver und objektiver Müdigkeit hergestellt werden kann, so könnte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Müdigkeit und kognitiven Defiziten angenommen werden.

Im Gegensatz zu der Verlängerung der Reaktionszeiten und der Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben am Vormittag blieben die Defizite der Patientengruppe am Nachmittag in Aufgaben, die eine hohe Arbeitsgedächtnisbelastung aufwiesen (2-back-Aufgaben), bestehen, auch wenn die subjektive und objektive Müdigkeit in Betracht gezogen wurden. Damit konnten diese exekutiven Funktionsdefizite weder durch Störungen basaler kognitiver Funktionen noch durch die erhöhte Tagesmüdigkeit bei OSAS Patienten erklärt werden. Hier sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig, die diese Daten unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie beispielsweise Intelligenz (Alchanatis et al., 2005), Schwere der Erkrankung (Beebe, 2005) oder individuelle Leistungsfähigkeit nach Schlaffragmentation oder Schlafentzug (Durmer und Dinges, 2005) weiter untersuchen oder bestätigen.

Bei Betrachtung des Einflusses von Hypoxieparametern auf die Ausprägung kognitiver Defizite zeigte sich, dass weder die verlängerten Reaktionszeiten der Patientengruppe noch die Defizite in der Akkuratheit der Aufgabenbearbeitung bei der Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisprozessen einen Zusammenhang mit der Schwere der nächtlichen Hypoxie aufwiesen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren. Thomas et al. (2005) konnten bei OSAS Patienten in einer 2-back-Aufgabe Defizite aufzeigen, die mit einer verminderten Hirnaktivität in verschiedenen Hirnbereichen vergesellschaftet waren. Dabei waren die kognitiven Defizite unabhängig von dem Grad der nächtlichen Hypoxie, da sowohl Patienten mit nächtlicher Hypoxie als auch die Patienten ohne relevante hypoxische Episoden ähnliche Defizite aufwiesen.

## **7. Zusammenfassung und Ausblick**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in dieser Studie Defizite in exekutiven Aufgaben bei OSAS Patienten gefunden werden konnten. Einige dieser Defizite konnten mit Hilfe des Reaktionszeiterlegungsparadigmas durch das Vorhandensein von basalen kognitiven Defiziten erklärt werden. Dies galt besonders für kognitive Defizite in Aufgaben, die einen Zeitfaktor zur Aufgabenlösung beinhalteten, sodass hier die Verlangsamung eines basalen kognitiven Teilprozesses angenommen werden kann. Weitere Untersuchungen sind notwendig, die die einzelnen basalen kognitiven Teilprozesse unabhängig voneinander untersuchen, um so den gestörten Teilprozess zu identifizieren. In Aufgaben, die Akkuratheit bei der Aufgabenlösung erforderten, fanden sich spezifische Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses als exekutive Funktion, die nicht durch eine basale kognitive Funktionsstörung erklärbar waren. Diese Defizite waren in ihrer Ausprägung abhängig von der Höhe der Arbeitsgedächtnisbelastung und der Tageszeit, zu der die Aufgaben bearbeitet wurden. Dies führt zu der Vermutung, dass exekutive Funktionen bei OSAS Patienten von zirkadianen Schwankungen der Leistungsfähigkeit abhängig sind und unterstreicht die Notwendigkeit von Mehrfachmessungen kognitiver Leistungen im Tagesverlauf und der Abstufung des Schwierigkeitsgrades der Aufgaben.

Bei der Frage nach den Ursachen konnte ein starker Zusammenhang zwischen den basalen kognitiven Defiziten der Patientengruppe, gemessen an der langsameren Reaktionszeit, sowie den exekutiven Defiziten am Vormittag, gemessen durch den

---

Abfall der Akkuratheit und dem Grad der Tagesmüdigkeit festgestellt werden. Dabei korrelierten subjektive und objektive Müdigkeit mit verschiedenen Defiziten der Patientengruppe, sodass es sinnvoll erscheint, bei der Untersuchung kognitiver Funktionen und Müdigkeit sowohl objektive als auch subjektive Müdigkeit in Betracht zu ziehen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, die den Zusammenhang zwischen Tagesmüdigkeit und den hier gefundenen kognitiven Defiziten als Kausalzusammenhang untersuchen und überprüfen.

Für die exekutiven Defizite der Patientengruppe am Nachmittag bei hoher Belastung des Arbeitsgedächtnisses konnte kein Zusammenhang zur Müdigkeit hergestellt werden. Weitere Studien sind notwendig, um diese Defizite und ihre Ursachen anhand anderer Einflussfaktoren auf kognitive Leistungen weiter zu untersuchen.

Ein Zusammenhang zwischen exekutiven Störungen und der Stärke der nächtlichen Hypoxie konnte anhand dieser Studie nicht gefunden werden, sodass es notwendig erscheint, den Einfluss der nächtlichen Hypoxie auf kognitive Leistungen nochmals genauer und abgestufter zu untersuchen.

Abschliessend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf ein komplexes Bild gestörter kognitiver Funktionen bei OSAS Patienten hinweisen. Störungen exekutiver Funktionen treten neben Störungen basaler kognitiver Prozesse auf. Dabei scheinen subjektive und objektive Müdigkeit die verschiedenen Parameter kognitiver Leistungen zusammen mit circadianen Schwankungen in differenzierter Weise zu beeinflussen.

---

## Literaturverzeichnis

Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., et al.: "Sleep apnea-related deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory.", J. Sleep res., 14: 69-75, 2005

Aloia, M. S., Arnedt, J.T., Davis, J.D., Riggs, R.L., Byrd, D. : "Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A critical review", Journal of International Neuropsychological Society, 10, 772-785, 2002

American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders 2<sup>nd</sup> ed.: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2005

American Sleep Disorders Association: ICSD-International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual, Kansas, Allan Press, 1990

Anand, V.K., Ferguson, P.W., Schoen, L.S.: "Obstructive sleep apnea : a comparison of continuous positive airway pressure and surgical treatment.", Otolaryngol. Head Neck Surg. 105, 382-390, 1991

Annett, M.: "The binomial distribution of right, mixed and left handedness.", Journal of Exp. Psychol., 19, 327-333, 1967

Baddeley, A.D., Hitch, G.J. "Working memory.", Bower GA (ed.)The psychology of Learning and Motivation. New York: Academic Press: 47-90, 1974

Baddeley AD. Working memory. Science; 255 (5044): 556-9, 1992

Baddeley, A.D.: "The episodic buffer: A new component of working memory?", Trends in Cognitive Sciences; 4 (11): 417-23, 2000

Banks, S., Barnes, M., Tarquino, N., Pierce, R.J., Lack, L.C., Mcevoy, R.D.: "Factors associated with maintenance of wakefulness test mean sleep latency in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea and normal subjects.", J sleep Res., 13, 71-78, 2004

Barkley, R.A.: "Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD.", *Psychol. Bull.*, 1197b, 121: 65-94

Barbe, F., Pericas, J., Munoz, A., Findley, L., Anto, J.M., Agusti, A.G.N., Joan, M.D.: "Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome: An epidemiological and mechanistic study.", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158(1), 18-22, 1998

Bedard, M.A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I., Malo, J. : « Obstructive sleep apnea syndrome : Pathogenesis of neuropsychological deficits. », *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 950-964, 1991

Bedart, M.A., Monplaisir, J., Malo, J., Richter, F., Rouleau, I.: „Persistant neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure”, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15 (2), 330-341, 1993

Beebe, D.W.: "Neurobehavioral effects of obstructive sleep apnea: an overview and heuristic model.", *Curr Opin Pulm Med*, 11, 494-500, 2005

Beebe, D.W., Gozal, D.: "Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioural deficits.", *J Sleep Res.*, 11, 1-16, 2002

Benbadis, S.R., Mascha, E., Perry, M.C., Wolgamuth, B.R., Smolley, L.A., Dinner, D.S.: „Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population.", *Ann-Intern-Med.*; 130, 289-92, 1999

Bishop, C., Rosenthal, L., Todd, H., Roehrs, T., Roth, T.: "The frequency of multiple sleep onset REM periods among subjects with no excessive daytime sleepiness", *Sleep*, 19, 727-730, 1996

---

Blatter, K., Opwis, K., Munch, M., Wirz-Justine, A., Cajochen, C.: "Sleep loss-related decrements in planning performance in healthy elderly depend on task difficulty.", *J Sleep Res*, 14, 409-417, 2005

Bradley, T.D., Rutherford, R., Grosseman, R.F., Lue, F., Zamel, N., Moldofsky, H., Phillioson, E.A.: "Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome.", *Amer. Rev. resp. Dis.* 131, 835-839, 1985

Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., Noll, D.C. : A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory., *Neuroimage*; 5 (1): 49-62, 1997

Buchanan, R.W., Strauss, M.E., Kirkpatrick, B. : « Neuropsychological impairments in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. », *Arch Gen Psychiatry*, 51, 804-811, 1994

Burgess, L.P., Derderian, S.S., Morin, G.V., Gonzales, C., Zajtchuk, J.T.: "Postoperative risk following uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea.", *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 106, 81-86, 1992

Burwell, C.S., Robin, E.D., Whaley, E.D., Bickelmann, A.: "Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation: A Pickwickian Syndrome.", *Am. J. Med.* 21, 811-818, 1956

Carskadon, M.A., Dement, W.C.: "Sleep tendency: an objective measure of sleep loss.", *Sleep Research* 6, 200, 1977

Carskadon, M.A., Dement, W.C., Mitler, M.M., Roth, T., Westbrook, P.R., Keenan, S.: "Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness.", *Sleep*, 9, 519-524, 1986

Carskadon, M.A.: "Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness." In: Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. (Hrsg): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 962-966, 1994

---

Cheshire, K., Engleman, H., Deary, I., MB ChB, Shapiro, C., FRCPC, Douglas, N.J., FRCP: "Factors Impairing Daytime Performance in Patients With Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome.", Arch Intern Med, 152, 538-541, 1992

Colt, H.G., Haas, H., Rich, G.B. : « Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. », Chest, 100, 1542-48, 1991

Croft, C.B., Golding-Wood, D.G.: "Uses and complications of uvulopalatopharyngoplasty.", J. Laryngol. Otol., 104, 871-875, 1990

Davis, J.A., Fine, E.D., Maniglia, A.J.: "Uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea in adults: clinical correlation with polysomnographic results.", Ear Nose Throat J., 72, 63-66, 1993

DGSM – Schulz – Kompendium Schlafmedizin, Schönhofer, B., VI-2, 1

Donders, F.C.: „Die Schnelligkeit psychischer Prozesse.“, Reicherts´s & Dubois Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin, 657-681, 1868

Dreßing, H., Riemann, D.: "Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen", Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, 1994

Drummond, S.P., Brown, G.G., Stricker, J.L. et al.: Sleep deprivation induced reduction in cortical functional response to serial subtraction.", Neuroreport, 10, 3745-3748, 1999

Durmer, J.S., Dinges, D.F.: „Neurocognitive consequences of sleep deprivation.", Semin Neurol, 25, 117-29, 2005

Engleman, H.M., Cheshire K.E., Deary, J., Douglas, N.J.: "Daytime Sleepiness, Cognitive Performance and Mood after Continuous Positive Airway Pressure for the Sleep Apnea Hypopnea Syndrome.", Thorax, 48, 911-914, 1993

---

Feuerstein, C., Naegele, B., Pepin, J.-L., Levy, P.: „Frontal lobe-related cognitive functions in patients with Sleep Apnea Syndrome before and after treatment.“, *Acta neurologica belgica*, 97, 96-107, 1997

Gastaut, H., Tassinari, C.A., Duron, B.: “Etudes Polygraphiques des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes, du syndrom de Pickwick.” *Rev. Neurol.* 112, 568-579, 1965

Geisler, P., Crönlein, T., Tracik, F., Zulley, J.: “MSLT: Sleep latency in normals is age and sex related.“, 14<sup>th</sup> Congress of the European Sleep Research Society, 1998

Gevins, A.S., Bressler, S.L., Cutillo, B.A., Illes, J., Miller, J.C., Stern, J., Jex, H.R.: “Effects of prolonged mental work on functional brain topography.”, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 339-350, 1990

Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., Velligan, D.I.: „Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia.”, *Hum Brain Mapp*, 25, 60-69, 2005

Greenberg, G.D., Watson, R.K., Deptula, D. : « Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. », *Sleep* 10, 254-262, 1987

Grote, L., Schneider, H.: “Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996

Guilleminault C., Cumiskey, J., Dement, W.C.: “Sleep Apnea Syndrome: Recent Advances.”, *Adv. Int. Med.* 26, 347-372, 1980

Guilleminault C., v.d.Hoed, J., Mitler, H.M.: “Clinical Overview of the Sleep Apnea Syndromes.” In: Guillement, C., Dement, W.C. (eds): *Sleep Apnea Syndromes*, 1-12. A.R. Liss, New York, 1978



---

Guilleminault, C.: "Treatment in Obstruktive Sleep Apnea." In: Guilleminault, C., Partinen, M.: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Clinical Research and Treatment, 99-118. Raven, New York, 1990

Guilleminault, C., Hayes, B.: "Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results.", *Bull Eur Physiopathol Respir*, 19(6):632-634, 1983

Guilleminault, C., Tilkian, A., Mitler, H.M.: "The Sleep Apnea Syndromes." *Am. Rev. Med.* 27, 465-484, 1976

Guilleminault, C., Rosekind, M.: "The arousal threshold: sleep deprivation, sleep fragmentation and obstructive sleep apnea syndrome." *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 17; 341-349, 1981.

Guilleminault, C., Stoohs, R., Clerk, A., Cetel, M., Maistros, P.: "The upper airway resistance syndrome", *Chest* 104, 781-787, 1993

Harrison, Y., Bright, V., Horne, J.A.: "Can normal subjects be motivated to fall asleep faster?", *Physiol. Behav.*, 60(2), 681-684, 1996

He, J., Kryger, M.H., Zorick, F.J., Conway, W., Roth, T.: "Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients.", *Chest* 94, 9-14, 1988

Hoddes, E., Dement WC., Zarcone V.: "The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS).", *Psychophysiology* 10, 431-436, 1972

Ikematsu, T.: "Study of snoring – fourth report: therapy.", *J. Jpn. Otorhinolaryngol.*, 64, 434, 1964

Johns, M.W. : « A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale. », *Sleep*, 14(6) : 540-545, 1991

---

Kales, A., Caldwell, A.B., Cadieux, R.J., Vela-Bueno, A., Ruch, L.G., Mayes, S.D. : « Severe obstructive sleep apnea-II : associated psychopathology and psychological consequences. », J. Chronic Dis. 38, 427, 1985

Kim, H.C., Young, T., Matthews, C.G., Weber, S.M., Woodward, A.R., Palta, M.: “Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study.” Am J Respir Crit Care Med, 156, 1813-1819, 1997

Knight, H., Millman, R.P., Gur, R.C., Saykin, A.J., Doherty, J.U., Pack, A.I.: “Clinical significance of sleep apnea in the elderly.”, American Review of Respiratory Disorders, 136, 845-850, 1987

Konietzko, N., Teschler, H., Freitag, L. (Hrsg): “Schlafapnoe”, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1998

Krieger, S., Lis, S., Cetin, T., Gallhofer, B., Meyer-Linderberg, A.: „Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance.“Am J Psychiatry, 162, 1206-8, 2005

Krieger, S., Lis, S., Gallhofer, B.: „Cognitive subprocesses and schizophrenia. A reaction time decomposition.“, Acta Psychiatr Scand Suppl, 18-27, 2001

Kryger, M.H.: “Sleep Apnea” (From the needles of Dionysius to nCPAP), Arch. Intern. Med. 143, 2301-2303, 1983

Lavie, P.: “Incidence of Sleep Apnea in a Presumably Healthy Working Population: A Significant Relationship with Excessive Daytime Sleepiness.” Sleep 6, 312-318, 1983

Lee, M.M., Strauss, M.E., Adams, N., Redline, S.: “Executive Functions in Persons with Sleep Apnea.”, Sleep Breath, 3, 13-16, 1999

Levine, B., Roehrs, T., Stepanski, E., Zorick, F., Roth, T.: “Fragmenting Sleep diminishes its Recuperative Value”, Sleep, 10, 590-599, 1987

---

Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W.: "Neuropsychological assessment", New York: Oxford University Press, 2004

Manoach, D.S.: "Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings.", *Schizophrenia Res*; 60 (2-3): 285-98, 2003

Martin, S.E., Engleman, H.M., Deary, I.J., Douglas, N.J. : « The Effect of Sleep Fragmentation on Daytime Function.", *American Journal of Respiratorial Critical Care Medicine*, 153, 1328-1332, 1996

Martin, S.E., Wraith, P.K., Deary, I.J., Douglas, N.J.: "The Effect of Nonvisible Sleep Fragmentation on Daytime Function.", *American Journal of Respiratorial Critical Care Medicine*, 155, 1596-1601, 1997

Massaro, D.W.: „An information-processing analysis of perception and action.“, In: Neumann, O., Prinz, W. eds. *Relationships between perception and action.*, Berlin: Springer, 1990, 133-166

Mayer, J., Greb, H., Herres, B.: "Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea." In Peter, J.H., Podszus, T., von Wichert, P. (eds.) *Sleep related disorders and internal diseases* (pp. 315-320). Berlin: Springer. (1987).

Miller, J.: „Discrete and continuous stage models of human information processing: in search of partial output.“, *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perf.*, 4, 411-422, 1982

Naegelé, B., Thouvard, V., Pepin, J.-L., Levy, P., Bonnet, C., Perret, J.E., Pellat, J., Feuerstein, C.: "Deficits of Cognitive Executive Functions in Patients With Sleep Apnea Syndrome", *Sleep*, 18(1), 43-52, 1995

Owen, A.M., Mcmillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E.: "N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies.", *Hum Brain Mapp*, 25, 46-59, 2005

---

Peter, J.H., Himmelmann, H., Köhler, U., Mayer, J., Podszus, T., Rinke, A., Sohn, E., v. Wichert, P., Zahorka, M.: "Sleep apnea activity and general morbidity in a field study." In: Peter, J.H., Podszus, T., v. Wichert, P.(eds): Sleep Related Disorders and Internal Diseases, 140-146. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo (1987)

Peter, J.H., Amend, G., Faust, M., Fett, I., Fuchs, E., Riess, M., Schneider, H.: "Schlafapnoe-Diagnose, Klinik und Therapie." FdM 106(27), 544-548, 1988.

Podszus, T.: "Therapie der Schlaf-Apnoe", Pneumologie, 43, 639-642, 1989.

Podszus, T.: "Hemodynamics in sleep apnea." In Issa, F.G., Surratt, P., Remmers, J. (eds.), Sleep and respiration (pp. 353-361). New York: Alan R. Liss, 1990.

Podszus, T., Peter, J.H., von Wichert, P.: "Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei nächtlichen Atemregulationsstörungen.", Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 118, 1338-1341, 1988.

Rechtschaffen, A., Kales, A.: „A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects.“, Public Health Service Publication 204, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968

Redline, S., Leitner, J., Arnold, J., Tishler, P.V., Altose, M.D.: „Ventilatory-control abnormalities in familial sleep apnea.“, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 155-160, 1997

Richardson, G.S., Carskadon, M.A., Flagg, W., van den Hoed, J., Dement, W.C., Mitler, M.M.: "Excessive Daytime Sleepiness in man: Multiple Sleep Latency Measurement in narcoleptic and control subjects", Electroencephalographie in Clinical Neurophysiology, 45, 621-627, 1978

Roehrs, T., Zorick, F., Wittig, R., Conway, W., Roth, T.: "Predictors of Objective Level of Daytime Sleepiness in Patients with Sleep-Related Breathing Disorders", Chest, 95(6), 1202-1206, 1989

---

Roehrs, T., Merriam, M., Pedrosi, B., Stepanski, E., Zorick, F., Roth, T.: "Neuropsychological function in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) compared to chronic obstructive pulmonary disease (COPD).", *Sleep*, 18, 382-388, 1995

Rühle, K.H.: „Schlaf und gefährdete Atmung: Asthma, Schlafapnoe, chronisch obstruktive Bronchitis“, Thieme Verlag, Stuttgart, 1987

Salorio, C.F., White, D.A., Piccirillo, J., Duntley, S.P., Uhles, M.L. : « Learning, memory and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome. », *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 93-100, 2002

Sanders, A.F.: „Stage analysis of reaction processes.“ In: Stelmach GE, Requin J. (eds.), *Tutorials in motor behaviour.*, Amsterdam, 1980, 331-354

Sangal, R.B., Sangal, J.M., Belisle, C.: „Subjective and objective indices of sleepiness (ESS and MWT) are not equally useful in patients with sleep apnea.“, *Clin. Electroencephalogr.*, 30, 73-75, 1999

Saunamäki, T., Jehkonen, M.: “Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review.”, *Acta Neurol Scand*, 116, 277-288, 2007

Saunamäki, T., Jehkonen, M.: “A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome.”, *Acta Neurol Scand*, 115, 1-11, 2007

Schäfer, J., Pirsig, W.: “Surgical therapy of obstructive sleep apnea syndromes: results of the Ulm treatment program.”, *Pneumologie*, 45, 283-286, 1991

Schulz, R., Eisele, H.-J., Weissmann, N., Seeger, W.: „Obstruktive Schlafapnoe-ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor.“, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 103, Heft 12, 775-781

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, P.E.: „Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory.“, Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press, 1970

---

Steinberg, R., Weeß, H.-J., Landwehr, R.: „Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis.“  
(Hrsg.:Steinberg R.), UNI-MED Verlag AG Bremen: 34-205, 2000

Sternberg, S.: „On the discovery of processing stages: Some extentions of Donders method.“,  
Acta Psychologica, 30, 276-315, 1969

Stone, J., Morin, C.M., Hart, R.P., Remsberg, s., Mercer, J.: “Neuropsychological  
functioning in older insomniacs with or without obstructive sleep apnea.”, Psychol. Aging,  
9, 231-236, 1994

Stoohs, R.A., Bingham, A., Itoi, A.: “Sleep and sleep-disordered breathing in commercial  
long-haul truck drivers.”, Chest, 107, 1275-1282, 1995

Strohl, K.P., Redline, S. “Recognition of obstructive sleep apnea.” Am J Respir Crit Care  
Med, 154, 279-89, 1996

Stuss, D.T., Knight, R.T.: “Principles of frontal lobe function.”, New York: Oxford  
University Press, 2002

Sullivan, C.E., Grunstein, R.R.: „Continous positive airway pressure in sleep-disordered  
breathing.“ In: Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. (eds) Principles and practice of sleep  
medicine. 2ed. Saunders, W.B., Philadelphia67, 694-705, 1994

Sullivan, C.E., Issa, F.G., Berthon-Jones, M., Eves, I.: “Reversal of obstructive sleep apnea by  
continuous positive airway pressure applied through the nares.” Lancet I, 862-865, 1981

Taylor, D.A.: „Stage analysis of reaction time.“, Psychol. Bull., 83, 161-191, 1976

Teran-Santos, J., Jimenez-Gomez, A., Cordero-Guevara, J.: “The association between sleep  
apnea and the risk of traffic accidents.”, New England Journal of Medicine 340(11), 847-851,  
1999

---

Thomas, R.J., Rosen, B.R., Stern, C.E., Weiss, J.W., Kwong, K.K.: "Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing.", *J Appl Physiol*, 98, 2226-34, 2005

Verstraeten, E.: "Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome.", *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7, 161-166, 2007

Verstraeten, E., Cluydts, R.: "Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations.", *Sleep Med Rev*, 8, 257-267, 2004

Verstraeten, E., Cluydts, R., Pevernagie, D., Hoffmann, G.: "Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention.", *Sleep*, 27, 685-693, 2004b

Webb, W.B., Agnew, H.W.: "The effects of chronic limitation of sleep length.", *Psychopharmacology*, 11/3, 265-274, 1974

Weeß, H.G.: "Leistungserfassung beim Obstruktiven Schlaf-Apnoe Syndrom – Aufmerksamkeitsbezogene Einschränkungen und deren Reversibilität", Roederer-Verlag, Regensburg, 1996

Wilkinson, R.T.: "Sleep deprivation: performance tests for partial and selective sleep deprivation." In: Abt, L.A., Riess, B.F. (Eds.): *Progress in clinical pathology*. New York: Grune und Stratton, 1968, Volum 8, 28-43

Wilkinson, R.T., Edwards, R.S., Haines, E.: "Performance following a night of reduced sleep.", *Psychonomic Science*, 5, 471-472, 1966

Yesavage, J., Bliwise, D., Guilleminault, C., Carskadon, M., Dement, W.: « Preliminary communication : intellectual deficits and sleep-related respiratory disturbance in the elderly. », *Sleep* 8, 30, 1985

Young, T.Palta, M., Dempsey, J. : « The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. », *N Engl J Med*, 328, 1230-1235, 1993

Zerssen, von, D., Koeller, D. : « Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS München). Paranoid-Depressivitäts-Skala, Depressivitäts-Skala, Manual. », Weinheim, Beltz Testgesellschaft, 1976



« Ich erkläre : Ich habe die vorliegende Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der « Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis » niedergelegt sind, eingehalten. »

Dorothee Hennig

---

## **Danksagung**

Für die freundliche Unterstützung bei der Entwicklung und Realisierung der vorliegenden Arbeit möchte ich mich bei folgenden Personen besonders bedanken:

- bei Frau Dr. Stefanie Lis, die durch ihre stets menschliche und fachlich kompetente Begleitung und durch ihr unermüdliches Engagement die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht hat.
- bei Herrn Dr. Stephan Krieger für zahlreiche Anregungen, Unterstützung bei technischen Problemen und fachkompetente Begleitung.
- bei dem Leiter des Zentrums für Psychiatrie an der Justus-Liebig-Universität Giessen, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Gallhofer, für die Überlassung des Themas und die gebotenen Möglichkeiten zum wissenschaftlichen Arbeiten im Kognitionslabor.
- bei Dr. med. Richard Schulz für die Unterstützung bei der Suche nach geeigneten Patienten für die vorliegende Studie und für die kompetente Betreuung bezüglich der internistischen Inhalte dieser Arbeit.
- bei allen Patienten und Probanden, die bereitwillig an den Untersuchungen teilgenommen haben.
- bei allen Mitarbeitern des Kognitionslabors für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft und insbesondere bei allen Doktorandinnen und Doktoranden für die gute Zusammenarbeit und den fachlichen Austausch.
- Bei Frau Hannelore Lutz für das Korrekturlesen der Dissertation und die hilfreichen Anmerkungen
- Bei meinen Eltern Gerhard und Veronika Hennig sowie bei meinem Lebensgefährten Patric Knaetsch für die uneingeschränkte Unterstützung und den liebevollen aber nachdrücklichen Ansporn zur Beendigung dieser Arbeit

*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5501-2



© ktsdesign - Fotolia.com